

Zusammenfassende Dokumentation
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und
Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen
Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 18. Juni 2009

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlagen	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	6
5.	Anlagen	8
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SBG V	8
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	9
B.	Bewertungsverfahren	10
1.	Bewertungsgrundlagen	10
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	10
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	11
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	12
1.1	Mündliche Anhörung	36
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	49

3.	Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung	49
4.	Auswertung der Stellungnahmen	50
4.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen	50
4.2	Würdigung der Stellungnahmen	50
4.2.1	Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit als Voraussetzung für eine Gruppenbildung der Stufe 2	50
4.2.1.1	Pharmakologische Vergleichbarkeit	50
4.2.1.2	Chemische Verwandtschaft	50
4.2.1.3	Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit	51
4.2.2	Gewährleistung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen	58
4.2.3	Ausnahmeregelungen nach § 35 Abs. 1 Satz 3 2. HS SGB V	59
4.2.3.1	Neuartige Wirkungsweise	59
4.2.3.2	Therapeutische Verbesserung	59
4.2.3.3	Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V	65
4.2.3.4	Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung	68
4.3	Fazit	76

A. Tragende Gründe und Beschluss

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und
Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen
Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 18. Juni 2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6, 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 Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Bildung der Festbetragsgruppe Antipsychotika, andere, Gruppe 1, abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass diese die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V erfüllt. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Argumente der stellungnahmeberechtigten Organisationen gründlich geprüft. Angesichts der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit der Wirkstoffe liegen keine hinreichenden Gründe für eine Sonderstellung einzelner Vertreter der in der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe 1 zusammengefassten Antipsychotika, andere, vor. Die Ermittlung der Vergleichsgrößen erfolgte auf der Basis der Verordnungsdaten des Jahres 2007.

Gemäß § 43 Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Antipsychotika, andere, Gruppe 1, der Stufe 2 in der Anlage X der AM-RL ergänzt.

3. **Verfahrensablauf**

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
52. Sitzung UA „Arzneimittel“	08.07.2008	Beschluss zur Einleitung eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
1. Sitzung UA „Arzneimittel“ (neue Besetzung)	07.10.2008	Kenntnisnahme der eingegangenen Stellungnahmen sowie Auftrag zu deren Auswertung
6. Sitzung UA „Arzneimittel“	05.03.2009	Auswertung der Stellungnahmen und Beschluss zur mündlichen Anhörung
7. Sitzung UA „Arzneimittel“	14.04.2009	Mündliche Anhörung sowie Auftrag zur Auswertung der Statements
8. Sitzung UA „Arzneimittel“	09.06.2009	Konsentierung von Beschlussentwurf und zusammenfassender Dokumentation
Sitzung des Plenums	18.06.2009	Beschluss zur Bildung der Festbetragsgruppe „Antipsychotika, andere“

Berlin, den 18. Juni 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

4. **Beschluss**

Beschluss **des Gemeinsamen Bundesausschusses** **über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):** **Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und** **Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen** **Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2**

Vom 18. Juni 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2009 beschlossen, die Anlagen IX und X 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 28. Mai 2009 (BAnz. S. 2 185), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage IX der AM-RL wird um folgende Festbetragsgruppe „Antipsychotika, andere, Gruppe 1“ der Stufe 2 ergänzt.

„Stufe:	2
Wirkstoffgruppe:	Antipsychotika, andere
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig

5. Anlagen

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

07/08/2009 09:00 030184413788

BMG

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Gemeinsamer Bundesausschuss				
Original:				
Kopie:				
Eingang: 07. AUG. 2009				UP
GF	M-VL	QS-V	AM	
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.	REFERAT 213 BEARBEITET VON Walter Schmitz

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Vorab per Fax: 02241 – 938835

Bonn, 7. August 2009
AZ 213 - 44746 - 1

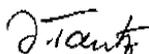
Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 18.06.2009
hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung der
Vergleichsgrößen, Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 18.06.2009 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag


Dr. Tautz

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 119 (S. 2 786) vom 13.08.2009

■ Bundesministerium für Gesundheit

[1161 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen
Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2**

Vom 18. Juni 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2009 beschlossen, die Anlagen IX und X 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 28. Mai 2009 (BAnz. S. 2185), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage IX der AM-RL wird um folgende Festbetragsgruppe „Antipsychotika, andere, Gruppe 1“ der Stufe 2 ergänzt.

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Antipsychotika, andere	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgröße:	Wirkstoffe	Vergleichsgröße
	Paliperidon	5,5
	Risperidon	1,4
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtablette, Retardtablette, Schmelztablette, Lösung zum Einnehmen“	

II.

Gemäß § 43 Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie wird die Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie um die Festbetragsgruppe „Antipsychotika, andere, Gruppe 1“ der Stufe 2 ergänzt.

III.

Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Juni 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
H e s s

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss 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 Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die Festbetragsgruppe Antipsychotika, andere, Gruppe 1, erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 7. August 2008 bis 8. September 2008 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Verbänden mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Monika Schütte
Abteilung Methodenbewertung &
veranlasste Leistungen

Telefon:
02241 9388395

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
monika.schutte@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MGS/CK

Datum:
7. August 2008

Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2008-06

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 8. Juli 2008 beschlossen, das folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 durchzuführen:

Änderung der Anlage 2 der AMR in Stufe 2 (Bildung):

- Antipsychotika, andere, Gruppe 1

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

8. September 2008

Stellung zu nehmen. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur wie Studien, die Sie im Volltext Ihrer Stellungnahme beifügen, und ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch wirkstoffbezogene standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse. Näheres entnehmen Sie bitte dem Begleitblatt "Literaturverzeichnis".

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme 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**

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form als Word-Datei (per CD-Rom oder E-Mail) an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
Festbetragsgruppen@g-ba.de**

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

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

Diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren folgt vor der Entscheidung zur Gruppenbildung der Stufe 2 eine mündliche Anhörung nach § 35 Abs. 1b SGB V.

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Dr. Monika Schutte
Referentin

Anlagen

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.

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [*Institution/Firma*] Niereninsuffizienz

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

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

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

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

**Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von
Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung
(Arzneimittel-Richtlinie)**

**Umsetzung der Festbetragsgruppenbildung für Arzneimittel nach
§ 35 SGB V**

Bildung folgender Festbetragsgruppe:

Stufe: 2
Wirkstoffgruppe: Antipsychotika, andere
Festbetragsgruppe: 1
Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgröße:	Wirkstoffe	Vergleichsgröße*
	Paliperidon	5,5
	Risperidon	1,4

Gruppenbeschreibung: orale Darreichungsformen**

Darreichungsformen: Filmtablette, Retardtablette, Schmelztablette, Lösung zum Einnehmen

* Vergleichsgröße nach Abschnitt C, § 2 der Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 19. Juli 2007

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

Vergleichsgröße nach Abschnitt C, § 2 der
Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 19. Juli 2007

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Antipsychotika, andere

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Filmtablette, Retardtablette, Schmelztablette, Lösung zum
Einnehmen

Wirkstoffbase	Einzelwirkstärke	Verordnungsanteil in %	Gewichtungswert	gewichtete Einzelwirkstärke
Paliperidon	3	29,9	30	90
Paliperidon	6	56,8	57	342
Paliperidon	9	13,3	14	126
Risperidon	0,25	0	1	0,25
Risperidon	0,5	28,9	29	14,5
Risperidon	1	45,4	46	46
Risperidon	2	17,7	18	36
Risperidon	3	5	6	18
Risperidon	4	3	4	16
Risperidon	6	0	1	6
Risperidon	8	0	1	8

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

Vergleichsgröße nach Abschnitt C, § 2 der
Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 19. Juli 2007

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Antipsychotika, andere

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Filmdröge, Retarddröge, Schmelzdröge, Lösung zum
Einnehmen

Wirkstoffbase	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte
Paliperidon	558	101	5,5
Risperidon	144,75	106	1,4

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

Stufe: 2 Antipsychotika, andere

Vergleichsgröße nach Abschnitt C, § 2 der Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 19. Juli 2007

Gruppe: 1 orale Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet: Schizophrenie

singuläres Anwendungsgebiet: Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Paliperidon	Schizophrenie	kein Mustertext vorhanden		1	1
Risperidon	Mäßig schwere bis schwere manische Episoden	1	1	1	
	Schizophrenie	1,2	1	1,2	
	Schwere chronische Aggressivität und psychotische Symptome bei Demenz	1,2	1	1,2	
	Verhaltensstörungen bei Intelligenzminderung	1	1	1	

Vergleichsgröße nach Abschnitt C, § 2 der
Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 19. Juli 2007

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Antipsychotika, andere

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Filmdröge, Retarddröge, Schmelzdröge, Lösung zum
Einnehmen

Wirkstoffbase	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Paliperidon	5,5	1	5,5
Risperidon	1,4	1	1,4

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

Stufe: 2 Antipsychotika, andere

Vergleichsgröße nach Abschnitt C, § 2 der Entscheidungsgrundlagen in der Fassung vom 19. Juli 2007

Gruppe: 1 orale Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet: Schizophrenie

singuläres Anwendungsgebiet: Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein kein

Wirkstoff	Schizophrenie	Mäßig schwere bis schwere manische Episoden	Schwere chronische Aggressivität und psychotische Symptome bei Demenz	Verhaltensstörungen bei Intelligenzminderung
Paliperidon	x			
Risperidon	x	x	x	x

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,2 FTBL			0,4 FTBL			0,4 STAB	
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100	20	50	100	28	56
Präparat											
INVEGA (PALP)	12,80	1,04	100,00								
RISOCON MIBE (RISP)		0,00	98,96				12,44	23,49			
RISPE Q (RISP)		0,00	98,96				12,50	23,55			
RISPECARE ORION (RISP)	0,30	0,02	98,96				19,54	39,48			
RISPERDAL/DOC (RISP)	8,80	0,71	98,94				13,47	27,42	54,85		
RISPERDAL (RISP)	700,60	56,75	98,23				33,68	68,56			
RISPERDAL ACA (RISP)	42,30	3,43	41,47								
RISPERDAL APOTHEKAMED (RISP)	2,60	0,21	38,05								
RISPERDAL AXICORP (RISP)	32,40	2,62	37,84								
RISPERDAL BERAGENA (RISP)	59,80	4,84	35,21				28,57	58,24			
RISPERDAL EMRA (RISP)	51,30	4,16	30,37								
RISPERDAL EURIM (RISP)	94,00	7,61	26,21				28,61	58,26			
RISPERDAL GERKE (RISP)	5,70	0,46	18,60								
RISPERDAL KOHL (RISP)	118,30	9,58	18,14				27,66	55,91			
RISPERDAL MEVITA (RISP)	7,70	0,62	8,55								
RISPERDAL OPTI (RISP)	1,40	0,11	7,93								
RISPERDAL PHWEST (RISP)	82,80	6,71	7,82				28,57	58,24			
RISPERDAL VERON (RISP)	2,50	0,20	1,11								
RISPERIDON 1A (RISP)	0,40	0,03	0,91				12,44	23,42	47,67		
RISPERIDON AAA (RISP)	0,10	0,01	0,87				12,44	23,42			
RISPERIDON ABZ (RISP)	0,10	0,01	0,87				12,45	23,45			
RISPERIDON ACIS (RISP)		0,00	0,86				12,44	23,49			
RISPERIDON ACTAVIS (RISP)	1,90	0,15	0,86				12,38	23,35			
RISPERIDON AL (RISP)	0,10	0,01	0,70	15,39	19,56		12,44	23,42			
RISPERIDON ALMUS (RISP)		0,00	0,70								
RISPERIDON ATID (RISP)		0,00	0,70				13,08	24,47			
RISPERIDON AWD (RISP)		0,00	0,70				11,67	22,00			
RISPERIDON AXCOUNT (RISP)		0,00	0,70				12,45	23,47			
RISPERIDON BASICS (RISP)		0,00	0,70				12,39	23,35			
RISPERIDON BETA (RISP)	0,60	0,05	0,70				12,44	22,38	47,67		
RISPERIDON BIOMO (RISP)	0,70	0,06	0,65	15,24	19,49	29,25	12,39	23,29	47,50		
RISPERIDON CT (RISP)	0,90	0,07	0,59	15,55	19,75	29,85	19,54	34,95		30,95	51,05
RISPERIDON DESITIN (RISP)		0,00	0,52				11,29	21,12			
RISPERIDON DURA (RISP)		0,00	0,52				12,42	23,38			

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,2 FTBL			0,4 FTBL			0,4 STAB	
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100	20	50	100	28	56
Präparat											
RISPERIDON ESPARMA (RISP)		0,00	0,52				13,14	24,53			
RISPERIDON HENNIG (RISP)	0,10	0,01	0,52				12,40	23,45			
RISPERIDON HEUMANN (RISP)	0,20	0,02	0,51				12,36	23,29			
RISPERIDON HEXAL (RISP)	0,90	0,07	0,49	15,55	19,75	29,85	19,94	34,95	59,95		
RISPERIDON HORMOSAN (RISP)		0,00	0,42				12,45	23,45			
RISPERIDON NEURAX (RISP)	0,30	0,02	0,42				16,99	23,38	46,15		
RISPERIDON RATIO (RISP)	2,60	0,21	0,40	15,55			19,94	34,95		30,95	51,05
RISPERIDON REAL (RISP)		0,00	0,19	15,28	19,56		12,44	23,42			
RISPERIDON SANDOZ (RISP)	0,40	0,03	0,19	15,55	19,75		19,94	34,95			
RISPERIDON STADA (RISP)	1,20	0,10	0,15	15,55	19,75	29,85	19,94	34,95	59,95		
RISPERIDON TAD (RISP)		0,00	0,06				12,44	23,42			
RISPERIDON TEVA (RISP)		0,00	0,06								
RISPERIDON VALEANT (RISP)		0,00	0,06				13,27	24,53			
RISPERIDON WINTHROP (RISP)	0,70	0,06	0,06				12,39	23,38			
RISPERIGAMMA (RISP)		0,00	0,00				12,44	23,42			
Summen (Vo in Tsd.)	1234,50			0,00	0,00	0,00	40,60	311,80	0,60	0,00	0,10
Anteilswerte (%)				0,00	0,00	0,00	3,29	25,26	0,05	0,00	0,01

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 178,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,5 TABR			0,7 FTBL			0,7 FTBL1		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	28	49	98	20	50	100	20	50	100
Präparat												
INVEGA (PALP)	12,80	1,04	100,00	172,25	294,22	578,21						
RISOCON MIBE (RISP)		0,00	98,96				15,37	31,99	58,99			
RISPE Q (RISP)		0,00	98,96				15,49	32,71	59,26			
RISPECARE ORION (RISP)	0,30	0,02	98,96				24,49	51,97	95,97			
RISPER/DAL/DOC (RISP)	8,80	0,71	98,94				16,93	36,16	67,12	34,77	76,80	148,33
RISPERDAL (RISP)	700,60	56,75	98,23				42,36	90,42	167,83			
RISPERDAL ACA (RISP)	42,30	3,43	41,47				32,90	68,32	132,84			
RISPERDAL APOTHEKAMED (RISP)	2,60	0,21	38,05				34,77	75,04	145,01			
RISPERDAL AXICORP (RISP)	32,40	2,62	37,84					63,21	116,39			
RISPERDAL BERAGENA (RISP)	59,80	4,84	35,21				36,00	76,84	152,37			
RISPERDAL EMRA (RISP)	51,30	4,16	30,37									
RISPERDAL EURIM (RISP)	94,00	7,61	26,21				36,00	76,84	152,81			
RISPERDAL GERKE (RISP)	5,70	0,46	18,60									
RISPERDAL KOHL (RISP)	118,30	9,58	18,14				34,77	73,64	145,01			
RISPERDAL MEVITA (RISP)	7,70	0,62	8,55				32,82	68,20	132,74			
RISPERDAL OPTI (RISP)	1,40	0,11	7,93				32,92	68,33	132,85			
RISPERDAL PHWEST (RISP)	82,80	6,71	7,82					76,83	152,40			
RISPERDAL VERON (RISP)	2,50	0,20	1,11				34,78	73,64	145,01			
RISPERIDON 1A (RISP)	0,40	0,03	0,91				15,37	31,98	58,76			
RISPERIDON AAA (RISP)	0,10	0,01	0,87				15,37	31,99	58,76			
RISPERIDON ABZ (RISP)	0,10	0,01	0,87				15,39	31,99	58,94			
RISPERIDON ACIS (RISP)		0,00	0,86				15,37	31,99	58,99			
RISPERIDON ACTAVIS (RISP)	1,90	0,15	0,86					31,84	58,49			
RISPERIDON AL (RISP)	0,10	0,01	0,70				15,37	31,99	58,76			
RISPERIDON ALMUS (RISP)		0,00	0,70				16,91		64,86			
RISPERIDON ATID (RISP)		0,00	0,70				15,71	33,78	59,29			
RISPERIDON AWD (RISP)		0,00	0,70				14,43	30,06	55,22			
RISPERIDON AXCOUNT (RISP)		0,00	0,70				15,45	32,46	59,01			
RISPERIDON BASICS (RISP)		0,00	0,70				15,32	31,45	57,95			
RISPERIDON BETA (RISP)	0,60	0,05	0,70				15,37	29,98	57,94			
RISPERIDON BIOMO (RISP)	0,70	0,06	0,65				15,27	31,49	58,50			
RISPERIDON CT (RISP)	0,90	0,07	0,59				24,49	46,95	83,95			
RISPERIDON DESITIN (RISP)		0,00	0,52				13,88	29,98	55,91			
RISPERIDON DURA (RISP)		0,00	0,52				15,35	31,89	58,49			

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,5 TABR			0,7 FTBL			0,7 FTBL1		
				28	49	98	20	50	100	20	50	100
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.									
RISPERIDON ESPARMA (RISP)		0,00	0,52				16,40	34,16	63,44			
RISPERIDON HENNIG (RISP)	0,10	0,01	0,52				15,40	32,45	58,80			
RISPERIDON HEUMANN (RISP)	0,20	0,02	0,51				15,26	31,87	58,31			
RISPERIDON HEXAL (RISP)	0,90	0,07	0,49				24,94	46,95	83,95			
RISPERIDON HORMOSAN (RISP)		0,00	0,42				15,39	32,12	58,94			
RISPERIDON NEURAX (RISP)	0,30	0,02	0,42				18,94	31,59	57,94			
RISPERIDON RATIO (RISP)	2,60	0,21	0,40				24,94	46,95	83,95			
RISPERIDON REAL (RISP)		0,00	0,19				15,37	31,99	58,76			
RISPERIDON SANDOZ (RISP)	0,40	0,03	0,19				24,94	46,95	83,95			
RISPERIDON STADA (RISP)	1,20	0,10	0,15				24,94	46,95	83,95			
RISPERIDON TAD (RISP)		0,00	0,06				15,37	31,99	58,76			
RISPERIDON TEVA (RISP)		0,00	0,06				15,29	30,25	57,45			
RISPERIDON VALEANT (RISP)		0,00	0,06				16,18	34,11	60,26			
RISPERIDON WINTHROP (RISP)	0,70	0,06	0,06				15,34	31,95	58,73			
RISPERIGAMMA (RISP)		0,00	0,00				15,37	31,99	58,76			
Summen (Vo in Tsd.)	1234,50			2,20	0,80	0,90	43,00	187,90	229,30	0,30	2,20	4,60
Anteilswerte (%)				0,18	0,06	0,07	3,48	15,22	18,57	0,02	0,18	0,37

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,7 LSG			0,7 STAB		1,1 TABR		
				30	60	100	28	56	28	49	98
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.								
INVEGA (PALP)	12,80	1,04	100,00						188,98	323,49	636,97
RISOCON MIBE (RISP)		0,00	98,96								
RISPE Q (RISP)		0,00	98,96								
RISPECARE ORION (RISP)	0,30	0,02	98,96								
RISPER/DAL/DOC (RISP)	8,80	0,71	98,94								
RISPERDAL (RISP)	700,60	56,75	98,23	65,50		184,52	55,16	98,85			
RISPERDAL ACA (RISP)	42,30	3,43	41,47	44,71		146,12					
RISPERDAL APOTHEKAMED (RISP)	2,60	0,21	38,05	53,43		160,95					
RISPERDAL AXICORP (RISP)	32,40	2,62	37,84	53,43		160,95					
RISPERDAL BERAGENA (RISP)	59,80	4,84	35,21	55,64		168,92	49,63	88,96			
RISPERDAL EMRA (RISP)	51,30	4,16	30,37			169,52					
RISPERDAL EURIM (RISP)	94,00	7,61	26,21	55,64		169,52	49,63	88,96			
RISPERDAL GERKE (RISP)	5,70	0,46	18,60			169,10	48,03	85,17			
RISPERDAL KOHL (RISP)	118,30	9,58	18,14	53,43		160,95	48,04	85,18			
RISPERDAL MEVITA (RISP)	7,70	0,62	8,55	49,78		147,44					
RISPERDAL OPTI (RISP)	1,40	0,11	7,93								
RISPERDAL PHWEST (RISP)	82,80	6,71	7,82	55,64		169,10	51,91	95,99			
RISPERDAL VERON (RISP)	2,50	0,20	1,11								
RISPERIDON 1A (RISP)	0,40	0,03	0,91	28,18		72,40					
RISPERIDON AAA (RISP)	0,10	0,01	0,87								
RISPERIDON ABZ (RISP)	0,10	0,01	0,87								
RISPERIDON ACIS (RISP)		0,00	0,86								
RISPERIDON ACTAVIS (RISP)	1,90	0,15	0,86								
RISPERIDON AL (RISP)	0,10	0,01	0,70	28,18		72,40					
RISPERIDON ALMUS (RISP)		0,00	0,70								
RISPERIDON ATID (RISP)		0,00	0,70								
RISPERIDON AWD (RISP)		0,00	0,70								
RISPERIDON AXCOUNT (RISP)		0,00	0,70								
RISPERIDON BASICS (RISP)		0,00	0,70				36,49	66,78			
RISPERIDON BETA (RISP)	0,60	0,05	0,70								
RISPERIDON BIOMO (RISP)	0,70	0,06	0,65	27,93	58,69	71,92					
RISPERIDON CT (RISP)	0,90	0,07	0,59				36,49	66,78			
RISPERIDON DESITIN (RISP)		0,00	0,52								
RISPERIDON DURA (RISP)		0,00	0,52			73,40					

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,7 LSG			0,7 STAB		1,1 TABR		
				30	60	100	28	56	28	49	98
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.								
RISPERIDON ESPARMA (RISP)		0,00	0,52			73,40					
RISPERIDON HENNIG (RISP)	0,10	0,01	0,52								
RISPERIDON HEUMANN (RISP)	0,20	0,02	0,51								
RISPERIDON HEXAL (RISP)	0,90	0,07	0,49	39,95		99,95					
RISPERIDON HORMOSAN (RISP)		0,00	0,42								
RISPERIDON NEURAX (RISP)	0,30	0,02	0,42	27,89		71,94					
RISPERIDON RATIO (RISP)	2,60	0,21	0,40				36,49	66,78			
RISPERIDON REAL (RISP)		0,00	0,19								
RISPERIDON SANDOZ (RISP)	0,40	0,03	0,19	39,95		99,95					
RISPERIDON STADA (RISP)	1,20	0,10	0,15	39,95		99,95					
RISPERIDON TAD (RISP)		0,00	0,06								
RISPERIDON TEVA (RISP)		0,00	0,06								
RISPERIDON VALEANT (RISP)		0,00	0,06								
RISPERIDON WINTHROP (RISP)	0,70	0,06	0,06	28,14		72,36					
RISPERIGAMMA (RISP)		0,00	0,00								
Summen (Vo in Tsd.)	1234,50			22,70	0,00	48,50	3,80	12,40	3,00	1,80	2,40
Anteilswerte (%)				1,84	0,00	3,93	0,31	1,00	0,24	0,15	0,19

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				1,4 FTBL			1,4 FTBL1			1,4 STAB	
	20	50	100	20	50	100	28	56			
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.								
INVEGA (PALP)	12,80	1,04	100,00								
RISOCON MIBE (RISP)		0,00	98,96	25,88	55,78	98,76					
RISPE Q (RISP)		0,00	98,96	25,94	55,98	98,98					
RISPECARE ORION (RISP)	0,30	0,02	98,96	40,88	91,88	173,98					
RISPERDAL/DOC (RISP)	8,80	0,71	98,94	28,36	64,66	123,09	58,32	141,31	288,19		
RISPERDAL (RISP)	700,60	56,75	98,23	70,90	160,83	307,73				96,27	180,67
RISPERDAL ACA (RISP)	42,30	3,43	41,47	54,85	130,57	261,29					
RISPERDAL APOTHEKAMED (RISP)	2,60	0,21	38,05	57,77	138,35	278,33					
RISPERDAL AXICORP (RISP)	32,40	2,62	37,84		102,92	196,95					
RISPERDAL BERAGENA (RISP)	59,80	4,84	35,21	60,26	145,35	292,29				81,79	165,21
RISPERDAL EMRA (RISP)	51,30	4,16	30,37	60,26	145,81	292,73					
RISPERDAL EURIM (RISP)	94,00	7,61	26,21	60,26	145,81	292,73				81,81	165,65
RISPERDAL GERKE (RISP)	5,70	0,46	18,80	57,77	138,36	278,34				81,79	165,24
RISPERDAL KOHL (RISP)	118,30	9,58	18,14	57,83	138,39	278,38				78,37	157,26
RISPERDAL MEVITA (RISP)	7,70	0,62	8,55	54,66	130,53	260,19					
RISPERDAL OPTI (RISP)	1,40	0,11	7,93	54,86	130,59	261,30					
RISPERDAL PHWEST (RISP)	82,80	6,71	7,82		145,41	292,31				81,79	165,24
RISPERDAL VERON (RISP)	2,50	0,20	1,11	57,83	138,39	278,34					
RISPERIDON 1A (RISP)	0,40	0,03	0,91	24,75	54,97	97,85					
RISPERIDON AAA (RISP)	0,10	0,01	0,87	24,75	54,97	97,85					
RISPERIDON ABZ (RISP)	0,10	0,01	0,87	25,83	55,75	97,95					
RISPERIDON ACIS (RISP)		0,00	0,86	25,88	55,78	98,76					
RISPERIDON ACTAVIS (RISP)	1,90	0,15	0,86			97,48					
RISPERIDON AL (RISP)	0,10	0,01	0,70	24,75	54,97	97,85					
RISPERIDON ALMUS (RISP)		0,00	0,70	28,26		113,75					
RISPERIDON ATID (RISP)		0,00	0,70	26,68	56,83	108,93					
RISPERIDON AWD (RISP)		0,00	0,70	23,26	51,55	90,01					
RISPERIDON AXCOUNT (RISP)		0,00	0,70	25,81	55,11	94,34					
RISPERIDON BASICS (RISP)		0,00	0,70	24,68	54,45	97,26				64,97	119,95
RISPERIDON BETA (RISP)	0,60	0,05	0,70	24,75	52,48	96,97					
RISPERIDON BIOMO (RISP)	0,70	0,06	0,65	24,64	54,50	97,50					
RISPERIDON CT (RISP)	0,90	0,07	0,59	38,95	82,44	154,95				64,97	119,95
RISPERIDON DESITIN (RISP)		0,00	0,52	23,65	52,36	95,21					
RISPERIDON DURA (RISP)		0,00	0,52	24,69	54,76	97,44					

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				1,4 FTBL			1,4 FTBL1			1,4 STAB	
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100	20	50	100	28	56
Präparat											
RISPERIDON ESPARMA (RISP)		0,00	0,52	26,95	58,92	109,77					
RISPERIDON HENNIG (RISP)	0,10	0,01	0,52	25,70	55,75	98,73					
RISPERIDON HEUMANN (RISP)	0,20	0,02	0,51	24,61	53,98	96,69					
RISPERIDON HEXAL (RISP)	0,90	0,07	0,49	38,95	82,44	154,95					
RISPERIDON HORMOSAN (RISP)		0,00	0,42	25,83	55,75	97,95					
RISPERIDON NEURAX (RISP)	0,30	0,02	0,42	26,95	54,95	96,96					
RISPERIDON RATIO (RISP)	2,60	0,21	0,40	38,95	82,44	154,95				64,97	119,95
RISPERIDON REAL (RISP)		0,00	0,19	24,75	54,97	97,85					
RISPERIDON SANDOZ (RISP)	0,40	0,03	0,19	38,95	82,44	154,95					
RISPERIDON STADA (RISP)	1,20	0,10	0,15	38,95	82,44	154,95					
RISPERIDON TAD (RISP)		0,00	0,06	24,75	54,97	97,85					
RISPERIDON TEVA (RISP)		0,00	0,06	24,30	53,95	99,98					
RISPERIDON VALEANT (RISP)		0,00	0,06	26,94	58,01	110,97					
RISPERIDON WINTHROP (RISP)	0,70	0,06	0,06	24,72	54,93	97,82					
RISPERIGAMMA (RISP)		0,00	0,00	24,75	54,97	97,85					
Summen (Vo in Tsd.)	1234,50			11,50	67,90	124,80	0,20	0,50	1,00	1,00	0,30
Anteilswerte (%)				0,93	5,50	10,11	0,02	0,04	0,08	0,13	0,75

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				1,6 TABR			2,1 FTBL			2,1 STAB		20
	28	49	98	20	50	100	28	56				
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.									
INVEGA (PALP)	12,80	1,04	100,00	205,73	352,79	695,82						
RISOCON MIBE (RISP)		0,00	98,96				37,94	79,98	143,98			46,97
RISPE Q (RISP)		0,00	98,96				38,95	81,98	145,98			47,18
RISPECARE ORION (RISP)	0,30	0,02	98,96				69,89	132,97	255,87			90,48
RISPERDAL/DOC (RISP)	8,80	0,71	98,94					93,82	181,34			
RISPERDAL (RISP)	700,60	56,75	98,23				101,71	234,56	453,37	138,42	261,38	130,25
RISPERDAL ACA (RISP)	42,30	3,43	41,47				78,10	195,42	391,68			89,80
RISPERDAL APOTHEKAMED (RISP)	2,60	0,21	38,05				82,79	208,64	417,21			115,24
RISPERDAL AXICORP (RISP)	32,40	2,62	37,84				65,09	150,12	290,16			90,00
RISPERDAL BERAGENA (RISP)	59,80	4,84	35,21				86,43	219,11	437,94			114,82
RISPERDAL EMRA (RISP)	51,30	4,16	30,37				86,70	219,54	438,36			115,23
RISPERDAL EURIM (RISP)	94,00	7,61	26,21				86,70	219,54	438,36			115,23
RISPERDAL GERKE (RISP)	5,70	0,46	18,60				54,94	110,84	207,64			69,92
RISPERDAL KOHL (RISP)	118,30	9,58	18,14				82,79	208,64	417,21			109,21
RISPERDAL MEVITA (RISP)	7,70	0,62	8,55				78,10	195,62	391,56			102,14
RISPERDAL OPTI (RISP)	1,40	0,11	7,93				78,11	195,43	391,69			89,81
RISPERDAL PHWEST (RISP)	82,80	6,71	7,82				86,43	219,11	437,94			114,82
RISPERDAL VERON (RISP)	2,50	0,20	1,11				82,78	208,63	417,21			88,89
RISPERIDON 1A (RISP)	0,40	0,03	0,91				37,85	79,97	143,97			46,09
RISPERIDON AAA (RISP)	0,10	0,01	0,87				37,85	79,97	143,98			46,09
RISPERIDON ABZ (RISP)	0,10	0,01	0,87				37,94	79,98	144,45			
RISPERIDON ACIS (RISP)		0,00	0,86				37,94	79,98	143,98			46,97
RISPERIDON ACTAVIS (RISP)	1,90	0,15	0,86				37,69	79,75	139,80			46,95
RISPERIDON AL (RISP)	0,10	0,01	0,70				37,85	79,97	143,98			46,09
RISPERIDON ALMUS (RISP)		0,00	0,70									51,72
RISPERIDON ATID (RISP)		0,00	0,70				39,06	83,18	150,59			46,41
RISPERIDON AWD (RISP)		0,00	0,70				35,57	75,16	135,33			43,32
RISPERIDON AXCOUNT (RISP)		0,00	0,70				38,65	79,93	138,25			46,67
RISPERIDON BASICS (RISP)		0,00	0,70				37,73	79,79	143,47	89,46	174,95	45,97
RISPERIDON BETA (RISP)	0,60	0,05	0,70				35,49	77,98	139,49			45,49
RISPERIDON BIOMO (RISP)	0,70	0,06	0,65				37,70	79,44	143,50			45,85
RISPERIDON CT (RISP)	0,90	0,07	0,59				54,95	119,95	229,94			69,94
RISPERIDON DESITIN (RISP)		0,00	0,52				36,08	76,84	138,44			44,67
RISPERIDON DURA (RISP)		0,00	0,52				37,69	79,77	143,49			46,49

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				1,6 TABR			2,1 FTBL			2,1 STAB		20
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	28	49	98	20	50	100	28	56	
Präparat												
RISPERIDON ESPARMA (RISP)		0,00	0,52									
RISPERIDON HENNIG (RISP)	0,10	0,01	0,52				38,79	81,74	145,98			46,95
RISPERIDON HEUMANN (RISP)	0,20	0,02	0,51					78,96	142,00			
RISPERIDON HEXAL (RISP)	0,90	0,07	0,49				54,95	119,95	229,94			69,94
RISPERIDON HORMOSAN (RISP)		0,00	0,42				37,94	79,98	144,45			46,84
RISPERIDON NEURAX (RISP)	0,30	0,02	0,42				36,77	77,59	142,15			45,83
RISPERIDON RATIO (RISP)	2,60	0,21	0,40				54,95	119,95	229,94			69,94
RISPERIDON REAL (RISP)		0,00	0,19				37,85	79,97	143,98			46,09
RISPERIDON SANDOZ (RISP)	0,40	0,03	0,19				54,95	119,95	229,94			69,94
RISPERIDON STADA (RISP)	1,20	0,10	0,15				54,95	119,95	229,94			69,94
RISPERIDON TAD (RISP)		0,00	0,06				37,85	79,97	143,98			47,08
RISPERIDON TEVA (RISP)		0,00	0,06				37,20	77,50	138,50			44,90
RISPERIDON VALEANT (RISP)		0,00	0,06				39,39	83,87	156,07			48,23
RISPERIDON WINTHROP (RISP)	0,70	0,06	0,06				37,81	79,93	143,94			46,05
RISPERIGAMMA (RISP)		0,00	0,00				37,85	79,97	143,98			46,09
Summen (Vo in Tsd.)	1234,50			0,70	0,50	0,50	2,70	17,90	39,40	0,20	0,80	1,70
Anteilswerte (%)				0,06	0,04	0,04	0,22	1,45	3,19	0,02	0,06	0,14

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 178,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße	Präparat				2,9 FTBL		2,9 STAB		4,3 FTBL		
		Vo in Tsd	%isol.	%kum.	50	100	28	56	20	50	100
	INVEGA (PALP)	12,80	1,04	100,00							
	RISOCON MIBE (RISP)		0,00	98,96	97,97	129,42			68,79	162,97	292,72
	RISPE Q (RISP)		0,00	98,96	98,98	129,42					
	RISPECARE ORION (RISP)	0,30	0,02	98,98	171,98	329,99					
	RISPER/DAL/DOC (RISP)	8,80	0,71	98,94							
	RISPERDAL (RISP)	700,60	56,75	98,23	304,87	592,64	178,44	339,95			
	RISPERDAL ACA (RISP)	42,30	3,43	41,47	194,78	379,02					
	RISPERDAL APOTHEKAMED (RISP)	2,60	0,21	38,05	275,68	548,41					
	RISPERDAL AXICORP (RISP)	32,40	2,62	37,84	195,12	379,29					
	RISPERDAL BERAGENA (RISP)	59,80	4,84	35,21	289,44	577,20					
	RISPERDAL EMRA (RISP)	51,30	4,16	30,37	289,86	577,63					
	RISPERDAL EURIM (RISP)	94,00	7,61	26,21	289,86	577,63					
	RISPERDAL GERKE (RISP)	5,70	0,46	18,60	154,94	214,03					
	RISPERDAL KOHL (RISP)	118,30	9,58	18,14	275,70	548,42					
	RISPERDAL MEVITA (RISP)	7,70	0,62	8,55	257,75	514,69					
	RISPERDAL OPTI (RISP)	1,40	0,11	7,93	194,79	379,03					
	RISPERDAL PHWEST (RISP)	82,80	6,71	7,82	289,44	577,20					
	RISPERDAL VERON (RISP)	2,50	0,20	1,11	194,14	378,62					
	RISPERIDON 1A (RISP)	0,40	0,03	0,91	97,64	125,45					
	RISPERIDON AAA (RISP)	0,10	0,01	0,87	97,64	125,45			68,65	162,64	292,45
	RISPERIDON ABZ (RISP)	0,10	0,01	0,87		127,40					
	RISPERIDON ACIS (RISP)		0,00	0,86	97,97	129,42			68,79	162,97	292,72
	RISPERIDON ACTAVIS (RISP)	1,90	0,15	0,86	97,48	124,80			68,48	159,90	289,00
	RISPERIDON AL (RISP)	0,10	0,01	0,70	97,64	168,48			68,65	162,64	292,45
	RISPERIDON ALMUS (RISP)		0,00	0,70		209,69					
	RISPERIDON ATID (RISP)		0,00	0,70	105,26	193,49					
	RISPERIDON AWD (RISP)		0,00	0,70	91,77	120,42					
	RISPERIDON AXCOUNT (RISP)		0,00	0,70	94,94	204,53					
	RISPERIDON BASICS (RISP)		0,00	0,70	97,18	125,18	109,29	214,58			
	RISPERIDON BETA (RISP)	0,60	0,05	0,70	95,49	124,97			67,48	159,98	289,40
	RISPERIDON BIOMO (RISP)	0,70	0,06	0,65	97,48	124,93			68,50	159,95	289,75
	RISPERIDON CT (RISP)	0,90	0,07	0,59	154,95	299,94			74,09	169,58	323,41
	RISPERIDON DESITIN (RISP)		0,00	0,52	91,26	121,17			66,08	156,84	281,21
	RISPERIDON DURA (RISP)		0,00	0,52	97,44	125,25				162,36	291,88

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 178,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				2,9 FTBL		2,9 STAB		4,3 FTBL		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	50	100	28	56	20	50	100
Präparat										
RISPERIDON ESPARMA (RISP)		0,00	0,52							
RISPERIDON HENNIG (RISP)	0,10	0,01	0,52	98,73	129,40			69,85	163,85	293,60
RISPERIDON HEUMANN (RISP)	0,20	0,02	0,51	98,00	122,00				161,00	291,00
RISPERIDON HEXAL (RISP)	0,90	0,07	0,49	154,95	299,94			89,14	204,28	396,04
RISPERIDON HORMOSAN (RISP)		0,00	0,42	97,95	129,42					
RISPERIDON NEURAX (RISP)	0,30	0,02	0,42	96,89	124,99			68,22	159,86	289,97
RISPERIDON RATIO (RISP)	2,60	0,21	0,40	154,95	299,94			89,14	204,28	396,04
RISPERIDON REAL (RISP)		0,00	0,19	97,64	125,45				162,64	292,45
RISPERIDON SANDOZ (RISP)	0,40	0,03	0,19	154,95	299,94			89,14	204,28	396,04
RISPERIDON STADA (RISP)	1,20	0,10	0,15	154,95	299,94			74,09	169,58	323,41
RISPERIDON TAD (RISP)		0,00	0,06	103,33	188,48					
RISPERIDON TEVA (RISP)		0,00	0,06	96,00	175,50					
RISPERIDON VALEANT (RISP)		0,00	0,06	107,06	207,88					
RISPERIDON WINTHROP (RISP)	0,70	0,06	0,06	97,60	125,41					
RISPERIGAMMA (RISP)		0,00	0,00	97,64	125,45			68,65	162,64	292,45
Summen (Vo in Tsd.)	1234,50			11,80	22,10	0,10	0,40	0,00	0,00	0,00
Anteilswerte (%)				0,96	1,79	0,01	0,03	0,00	0,00	0,00

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße					5,7 FTBL		
Präparat		Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100
INVEGA	(PALP)	12,80	1,04	100,00			
RISOCON MIBE	(RISP)		0,00	98,98			
RISPE Q	(RISP)		0,00	98,98			
RISPECARE ORION	(RISP)	0,30	0,02	98,98			
RISPERDAL/DOC	(RISP)	8,80	0,71	98,94			
RISPERDAL	(RISP)	700,80	56,75	98,23			
RISPERDAL ACA	(RISP)	42,30	3,43	41,47			
RISPERDAL APOTHEKAMED	(RISP)	2,80	0,21	38,05			
RISPERDAL AXICORP	(RISP)	32,40	2,62	37,84			
RISPERDAL BERAGENA	(RISP)	59,80	4,84	35,21			
RISPERDAL EMRA	(RISP)	51,30	4,16	30,37			
RISPERDAL EURIM	(RISP)	94,00	7,61	26,21			
RISPERDAL GERKE	(RISP)	5,70	0,46	18,60			
RISPERDAL KOHL	(RISP)	118,30	9,58	18,14			
RISPERDAL MEVITA	(RISP)	7,70	0,62	8,55			
RISPERDAL OPTI	(RISP)	1,40	0,11	7,93			
RISPERDAL PHWEST	(RISP)	82,80	6,71	7,82			
RISPERDAL VERON	(RISP)	2,50	0,20	1,11			
RISPERIDON 1A	(RISP)	0,40	0,03	0,91			
RISPERIDON AAA	(RISP)	0,10	0,01	0,87	94,65	189,45	289,40
RISPERIDON ABZ	(RISP)	0,10	0,01	0,87			
RISPERIDON ACIS	(RISP)		0,00	0,86			
RISPERIDON ACTAVIS	(RISP)	1,90	0,15	0,86			
RISPERIDON AL	(RISP)	0,10	0,01	0,70	94,65	189,45	289,40
RISPERIDON ALMUS	(RISP)		0,00	0,70			
RISPERIDON ATID	(RISP)		0,00	0,70			
RISPERIDON AWD	(RISP)		0,00	0,70			
RISPERIDON AXCOUNT	(RISP)		0,00	0,70			
RISPERIDON BASICS	(RISP)		0,00	0,70			
RISPERIDON BETA	(RISP)	0,80	0,05	0,70	93,49	187,39	289,40
RISPERIDON BIOMO	(RISP)	0,70	0,06	0,65	93,50	188,45	288,50
RISPERIDON CT	(RISP)	0,90	0,07	0,59			
RISPERIDON DESITIN	(RISP)		0,00	0,52			
RISPERIDON DURA	(RISP)		0,00	0,52			

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Antipsychotika, andere, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 1234,5 (Basis 2007)
 Umsatz (in Mio. EURO): 176,8

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				5,7 FTBL		
				20	50	100
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.			
RISPERIDON ESPARMA (RISP)		0,00	0,52			
RISPERIDON HENNIG (RISP)	0,10	0,01	0,52			
RISPERIDON HEUMANN (RISP)	0,20	0,02	0,51			
RISPERIDON HEXAL (RISP)	0,90	0,07	0,49			
RISPERIDON HORMOSAN (RISP)		0,00	0,42			
RISPERIDON NEURAX (RISP)	0,30	0,02	0,42	93,75	188,73	287,88
RISPERIDON RATIO (RISP)	2,60	0,21	0,40			
RISPERIDON REAL (RISP)		0,00	0,19			
RISPERIDON SANDOZ (RISP)	0,40	0,03	0,19			
RISPERIDON STADA (RISP)	1,20	0,10	0,15	99,45	198,44	345,45
RISPERIDON TAD (RISP)		0,00	0,06			
RISPERIDON TEVA (RISP)		0,00	0,06			
RISPERIDON VALEANT (RISP)		0,00	0,06			
RISPERIDON WINTHROP (RISP)	0,70	0,06	0,06			
RISPERIGAMMA (RISP)		0,00	0,00	94,65	189,45	289,40
Summen (Vo in Tsd.)	1234,50			0,00	0,00	0,00
Anteilswerte (%)				0,00	0,00	0,00

Quelle:
 Bundesverband der Betriebskrankenkassen
 GKV-Geschäftsstelle Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.04.2008

1.1 Mündliche Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Petra Nies
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
02241 938849

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
petra.nies@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/CT

Datum:
10.03.2009

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 5. März 2009 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 2 bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2,

- Antipsychotika, andere, Gruppe 1

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

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

Die Anhörung findet statt am

**14. April 2009
von 11:00 bis 12:00 Uhr
im Hause des vdek,
Verband der Ersatzkassen e. V.
Frankfurter Str. 84
53721 Siegburg**



Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Anhörungsberechtigten teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten Teilnahmeerklärung bis zum 3. April 2009 per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. (Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)

In der Anhörung am 14. April 2009 haben Sie die Gelegenheit, zu den für Sie relevanten medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung mündlich Stellung zu nehmen.

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

Falls sich für die oben angegebene Gruppe keine neuen Erkenntnisse nach Abschluss der Stellungnahmefrist (8. September 2008) des vorangegangenen schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben und damit aus Ihrer Sicht ein mündliches Statement verzichtbar ist, machen Sie dies bitte auf der Teilnahmeerklärung kenntlich.

Wir möchten Sie bitten, uns im Vorfeld der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen. Dies kann sowohl per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) als auch per Fax (0 22 41 / 93 88 -501) geschehen. Bitte richten Sie Ihr Statement an die Abteilung Arzneimittel, zu Händen Frau Nies.

Eine Wegbeschreibung zum Verband der Ersatzkassen e. V. (vdek) ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Petra Nies
stv. Abteilungsleiterin

Anlagen

Rückantwort bis spätestens 3. April 2009
(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihr Ansprechpartner:
Petra Nies

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

Teilnahmeerklärung

Telefon: 02241/9388-49
Telefax: 02241/9388-501
E-Mail: arzneimittel@g-ba.de
Datum: 10.03.2009

**Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V zur Bildung von
Festbetragsgruppen am 14. April 2009 um 11:00 Uhr in Siegburg beim VDEK.**

Als Sachverständige zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung benennen wir:

Name in Blockschrift

Institution

Name in Blockschrift

Institution

Festbetragsgruppe

Statement (Zutreffendes bitte ankreuzen)

Stufe 2:

ja nein

- Antipsychotika, andere, Gruppe 1

Unterschrift

Name in Blockschrift

Institution



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Unterausschuss “Arzneimittel“

**Mündliche Anhörung
gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V
zur Bildung von Festbetragsgruppen**

Sitzung im
Verband der Ersatzkassen e. V.
in Siegburg

am Dienstag, 14. April 2009,
11:00 Uhr bis 11:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Beginn: 11:00 Uhr

Vorsitzender Dr. Rainer Hess: Herr Torfs und Herr Hargarter, ich begrüße Sie sehr herzlich als Sachverständige der Firma Janssen-Cilag und eröffne damit das Verfahren zur mündlichen Anhörung, das wir nach § 35 Abs. 1b Satz 7 SGB V durchführen, wenn es zur Änderung von Festbetragsgruppen der Stufe 2 oder überhaupt zur Änderung von Festbetragsgruppen kommt.

Uns liegt Ihre schriftliche Stellungnahme vor. Wir haben ein Gespräch geführt und auch über den juristischen Sachverhalt gesprochen. Ich habe den Anwälten der Sozietät Sträter in Durchschrift nochmals zur Frage geantwortet: Gibt es die Möglichkeit, anstelle von Festbetragsgruppenbildungen Höchstbeträge zu vereinbaren? Es war Ihr Anliegen, eine Höchstbetragsvereinbarung zu treffen. – Ich darf in dieser Runde wiederholen, dass wir das nicht können.

Wir sind gehalten, die Frage der Vergleichbarkeit zu prüfen. Erst wenn wir feststellen, dass eine Festbetragsfähigkeit nicht gegeben ist, kann es zu einem Höchstbetragsverfahren aufgrund einer Kosten-Nutzen-Bewertung kommen. Daher müssen Sie sich in dieser mündlichen Anhörung zur Sache äußern, also zur Festbetragsgruppenfähigkeit Ihres Produktes.

Sie haben eine halbe Stunde lang Gelegenheit, das zu tun. Auf schriftlichem Wege haben Sie eine Studie eingebracht, die uns nicht vorliegt. Wir können sie nur prüfen, wenn sie im Volltext vorliegt. Aber ich möchte Ihnen zunächst Gelegenheit geben, Ihren Vortrag zu halten. Alles Weitere wird sich dann ergeben. – Herr Torfs, Sie haben das Wort; bitte schön.

Koen Torfs: Herr Vorsitzender, ich gehe davon aus, dass allen eine Kopie unserer Präsentation vorliegt, die wir eingereicht hatten, sodass wir gemeinsam durch diese Kopie gehen können.

Zunächst möchte ich zu den beiden Studien kommen, die wir eingereicht haben. Dabei handelt es sich um die neuen Evidenzen, die wir im letzten Monat ausgewertet haben. Wir sind gerne bereit, auch den vollständigen Studienbericht zur Verfügung zu stellen. Die zweite Studie, die naturalistische Vergleichsstudie, ist nicht randomisiert. Wir sind gerne bereit, die gesamte Datenbank zur Verfügung zu stellen, wenn das bei der Bewertung helfen kann.

Mein Name ist Koen Torfs. Ich bin seit 1997 bei Janssen-Cilag tätig; zunächst im internationalen Bereich, seit 2003 in Deutschland und seit dem letzten Jahr für Europa. Mein Kollege Ludger Hargarter ist Facharzt für Psychiatrie. Er hat 15 Jahre Erfahrungen in Psychiatrie außerhalb der Firma gesammelt, bevor er einige Jahre später zu uns gekommen ist.

Das Wichtigste, das ich Ihnen mitteilen möchte, sind die neuen Daten: Wir haben neue Daten aus zwei Studien. Eine Studie ist randomisiert und stellt einen Vergleich über zwei Wochen dar. Sie ist zwar nicht so lang, aber das ist das, was wir heute haben.

Die andere Studie ist eine naturalistische Studie. Die Ergebnisse sind konsistent zu den Daten, die wir schon vorgelegt haben und die auf indirekten Vergleichen basieren. Sie zeigen, dass sich Paliperidon ER – Extended Release – pharmakologisch von Risperidon unterscheidet und dass es gegenüber Risperidon klinisch-therapeutische Vorteile insbesondere hinsichtlich der Verträglichkeit sowie der Retentionsraten als Wirksamkeitsindikator aufweist.

Ich möchte darauf hinweisen, dass wir bei Paliperidon tatsächlich ein zielgerichtetes Entwicklungsprogramm mit einem ausführlichen Studienprogramm verfolgt haben. Nach Maßgabe der europäischen Zulassungsbehörde war die Entwicklung der oralen Form eine Voraussetzung für die Depotentwicklung mit Paliperidon ER; ich komme noch darauf zurück. Wir haben bei der oralen Formulierung den Einsatz der OROS-Technologie gewählt. Sie erfolgte mit dem Ziel, ein optimiertes Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erreichen.

Eine randomisierte, doppelblinde, direkte Vergleichsstudie von Paliperidon ER versus orales Risperidon ist aktuell in Planung und wird durchgeführt werden. Herr Hargarter wird noch auf die Details eingehen.

Analog zu § 31 Abs. 2a könnte man sagen, dass die Festsetzung eines Festbetrags unmittelbar nach der Markteinführung für uns schwierig ist, weil so etwas eigentlich nur gemacht werden kann, wenn ausreichende Kenntnisse über die Wirksamkeit nach evidenzbasierten Grundsätzen vorliegen.

Den Plan, es mit Risperdal zu vergleichen, gab es schon immer. Wir haben es in unseren Zulassungsstudien mit Zyprexa verglichen, weil Zyprexa den Wirksamkeitsstandard unter den Atypika darstellt. Das wurde rezent in zwei Metaanalysen in „The Lancet“ und im „American Journal of Psychiatry“ bestätigt.

Dass Zyprexa das am stärksten wirksame Produkt ist, wurde auch in der CATIE-Studie belegt. Das war für uns der Grund, Zyprexa als Vergleichsparameter zu wählen. Wir haben uns qua Verträglichkeit mit Quetiapin gemessen. Wir haben Einiges im Vergleich zu Risperdal gemacht. Aber wie gesagt, die große Studie versus Risperdal steht noch an.

Zu den Wirtschaftlichkeitsaspekten: Seit einigen Tagen gibt es neue NICE-Richtlinien, die auch die Kosteneffektivität von Paliperidon ER bestätigen. Das haben wir auch in der Kurzfassung beschrieben. Bereits heute stellt Paliperidon ER durch seine Preisfestsetzung eine wirtschaftliche Behandlungsoption dar.

Bei einer Festbetragsentscheidung würden uns keine Gesamtkostenvorteile entstehen, und es entfele eine vorteilhafte Behandlungsoption für Schizophreniepatienten. Mit dem Festbetrag käme es am Ende zu einer Preissituation, die für uns wirtschaftlich nicht tragbar wäre. Dann würden wir aus Deutschland ganz Europa bevorraten mit einem Preis für Paliperidon ER, der niedriger als der Preis für generisches Risperdal wäre. Dazu haben wir noch einige Folien vorbereitet.

Ich komme zur nächsten Folie, auf der man Folgendes zur Historie von Paliperidon ER sehen kann: Innerhalb von Janssen-Cilag hatten wir zunächst entschieden, Paliperidon Immediate Release, den reinen aktiven Metabolit von Risperidon, aufgrund einer ungenügenden Differenzierung zu Risperidon ER nicht zu entwickeln.

Es handelte sich also um keine Patentverlängerungsstrategie. Wir hatten eine interne Diskussion zur Weiterentwicklung von Risperidon Depot und von Paliperidon Depot. Das heißt: ein Depot basierend auf Risperidon – eine Depotformulierung über 1 Monat und über 3 Monate. Dafür gibt es wirklich einen Bedarf am Markt.

Nur mit Paliperidon konnten wir aus technischen Gründen eine 1- und eine 3-Monats-Depotformulierung entwickeln. Wir haben mit dem CPMP, der EMEA-Behörde, darüber gesprochen. In der Empfehlung vom Juni 2000 für die Entwicklung von Paliperidon-Palmitat – das ist das 9-Hydroxyrisperidon in Depotformulierung – hat uns die CPMP-Behörde gesagt:

“Efficacy cannot be presumed on such data alone and therefore, the CPMP prefers that the efficacy of orally administered 9-

hydroxyrisperidone in acute schizophrenia is studied first.”

Das heißt: Paliperidon oral als Voraussetzung für die Depotentwicklung. Wir haben die OROS-Technologie im Jahr 2002 akquiriert und uns entschieden, Paliperidon ER und Paliperidon-Palmitat gleichzeitig zu entwickeln, wobei sich die Entwicklung der Depotformulierung von Palmitat wegen technischer Probleme um einige Jahre verzögert hat.

Durch die OROS-Technologie haben wir versucht, das orale Produkt für Risperidon zu differenzieren, weil die OROS-Technologie zu weniger Hypotension, einem flacheren Plasmaspiegel und einer niedrigeren Substanzbelastung führen könnte. Das war also eine zielgerichtete Entwicklung.

Auf der nächsten Folie sieht man die Konsequenz einer Festbetragsentscheidung. Wir haben zum Beispiel gerechnet: Für die 28er-Packung mit 6 mg würde der Preis von 4,93 € auf 0,68 € sinken. Möglicherweise ist der G-BA in seinen Berechnungen zu anderen Ergebnissen gekommen. Die Gründe hierfür könnten in einer unterschiedlichen Datenbasis und einem anderen Zeitpunkt der Simulation liegen.

Aber wir können unmöglich unsere Preise auf diese Höhe senken. Die Preise für Risperidon würden sogar über den Preisen für INVEGA liegen. Der Grund dafür ist die Vergleichsgröße von 1,3 mg Risperdal mit 5,5 mg INVEGA, wobei die 1,3 mg Risperdal meistens darauf basieren, dass Risperdal in mehr als 50 % der Verordnungen bei älteren Patienten mit Demenz eingesetzt wird, sodass dadurch die durchschnittliche Dosierung sehr niedrig ist, während die durchschnittliche Dosierung von INVEGA der Behandlung der Schizophrenie entspricht.

Daher glauben wir, dass eine faire Gruppenbildung auf Basis des bestehenden Verfahrens einfach nicht möglich ist, weil die Vergleichsgrößen für die Schizophrenie nicht korrekt sind. Darum sind wir, wie gesagt, zu einer verhandelten Preislösung bereit, wenn wir Sie überzeugen konnten, dass die Produkte tatsächlich unterschiedlich sind.

Damit gebe ich Herrn Hargarter das Wort, der etwas zur neuen klinischen Evidenz sagen wird.

Vorsitzender Dr. Rainer Hess: Herr Hargarter, bitte schön.

Ludger Hargarter: Herzlichen Dank für die Möglichkeit, hier referieren zu dürfen. Ich möchte kurz auf den kleinen, aber doch bedeutsamen molekularen Unterschied zwischen Risperidon und Paliperidon eingehen. Dieser Unterschied ist bei der Beurteilung des Präparats ganz maßgebend, wird aber meiner Meinung nach und nach Meinung der Firma deutlich unterschätzt.

Dieser molekulare Unterschied einer Hydroxy-Gruppe hat zwei wesentliche klinische Konsequenzen – ich habe sie auf der Folie zusammengefasst –: zum einen hinsichtlich des Wechselwirkungsrisikos, das auf die Arzneimittelsicherheit einen sehr beträchtlichen Einfluss hat. Zum anderen unterscheidet sich die Substanz im Rezeptorbindungsprofil und in der zerebralen Bioverfügbarkeit deutlich von Risperidon, sodass pharmakologisch mitnichten von gleichwertigen Substanzen ausgegangen werden kann.

Wir haben in unseren Studienprogrammen bereits frühzeitig entsprechende Unterschiede der Wirksamkeit und der Verträglichkeit des Produktes gesehen. Dabei können wir davon ausgehen, dass sie auf diesen pharmakologischen Unterschieden beruhen.

Auf Folie 6 haben wir die Plasmakonzentrations- und die D2-Rezeptorbindungskurven beider Produkte gegenübergestellt. Sie sehen schon beim ersten Blick auf diese Folie, dass sich die Kurvenverläufe für beide Präparate deutlich voneinander unterscheiden.

Auf der linken Seite sehen Sie die Werte von Risperidon: oben die Plasmakonzentration und unten die korrespondierende D2-Rezeptorbelegung. Sie sehen, dass die D2-Rezeptorbelegung natürlich dem Plasmakonzentrationsverlauf sehr eng anliegend folgt. Das heißt, mit dem Steigen und Sinken der Plasmakonzentrationen kommt es zu entsprechenden Phänomenen bei den D2-Rezeptoren.

Auf der rechten Seite sehen Sie das Gleiche zu Paliperidon ER. Sie sehen, dass die typische Spitzenspiegelkonzentration im Vergleich zum Risperidon fehlt. Dazu passend ist eine sehr konstante D2-Rezeptorbelegung vorhanden. Das führt unter anderem dazu, dass die Area under the Curve, also die tatsächliche Substanzbelastung pro Zeiteinheit, von Paliperidon ungefähr halbiert ist.

Wenn wir klinisch effektive Dosierungen vergleichen wie 4 mg Risperidon als übliche Durchschnittsdosierung mit 6 mg Paliperidon, die wir in zahlreichen klinischen Studien als

mittlere Dosierung finden, haben wir eine halbe Area under the Curve. Die Gesamtsubstanzbelastung ist also halbiert.

Das hat natürlich entsprechende Auswirkungen auf die Verträglichkeit der Substanz und führt dazu, dass wir ein Produkt vor uns haben, das aufgrund seiner Pharmakologie gänzlich anders einzustufen ist. Wir merken im Austausch mit den klinischen Kollegen und mit Blick auf unsere eigenen Studiendaten, dass wir zwei verschiedene Produkte betrachten.

Herr Koen Torfs hat schon darauf hingewiesen: Die Entwicklung unseres Studienprogramms ist dem sehr stringent gefolgt, sodass die Entscheidung für eine direkte Vergleichsstudie vor etwa einem Vierteljahr getroffen wurde. Wir beginnen Ende dieses Jahres mit einer direkten Vergleichsstudie. Vorher haben wir in anderen Studienparadigmen – sie liegen Ihnen als ausführliche Stellungnahme detailliert vor – diese Unterschiede herausgearbeitet.

Ich möchte auf Folie 8 hinweisen, auf der die Rezeptorbindungskinetik von Paliperidon derjenigen von Risperdal gegenübergestellt wird. Es gibt einen molekularen Unterschied beider Substanzen, der dazu führt, dass wir mit Paliperidon ein Präparat vor uns haben, das in einer Reihe von Rezeptoren eine andere Rezeptorkinetik als Risperidon aufweist: nicht nur im Bereich des D2, sondern auch bei 5-HT_{2A}, α_1 und H1.

Sie wissen aus der Erfahrung mit anderen Präparaten, dass solche Unterschiede im Rezeptorbindungsprofil natürlich ein unterschiedliches klinisches Profil einer Substanz mit sich bringen. Zusätzlich kommt hierbei die Galenik zum Tragen, die entsprechend in der Pharmakokinetik Veränderungen zeitigt.

Maßgeblich möchte ich Ihnen heute – das beginnt auf Folie 9 – die neuen Studiendaten vorstellen: zuerst die Studie PAL-SCH-4013; dabei handelt es sich um ein Janssen-internes Kürzel für solche Studien. Das ist eine doppelblinde, randomisierte, direkte Vergleichsstudie zu Risperidon. Diese sechswöchige Studie wurde zweiarmig durchgeführt. Patienten, die unter Risperdal-Vorbehandlung unzufriedenstellend behandelt worden waren, wurden auf Paliperidon umgestellt: einmal direkt und einmal mit einer zeitlichen Verzögerung von zwei Wochen. Das gab uns die Möglichkeit, in diesen Zweiwochendaten einen direkten Vergleichsdatensatz von Paliperidon und Risperdal zu generieren.

Ich fasse das Fazit dieser Studie kurz zusammen: Es gibt eine höhere Patientenzufriedenheit unter Paliperidon ER im Vergleich zu Risperdal, die hoch signifikant ist, wie Sie aus den Daten ersehen. Es gibt konsistent weniger Nebenwirkungen und eine bessere Verträglichkeit unter Paliperidon ER im Vergleich zu Risperdal. „Konsistent“ meint, dass diese Studienergebnisse das widerspiegeln, was wir bereits in den anderen vorgelegten Studien gezeigt haben.

Das Studiendesign wird in aller Kürze auf Folie 10 dargestellt. Sie sehen: Von den mit Risperdal suboptimal vorbehandelten Patienten erfolgte die Umstellung entweder direkt auf eine sechswöchige Therapie mit Paliperidon ER – mit flexibler Dosierung von 6 bis 12 mg und Startdosierung von 6 mg – oder im unteren Arm, wobei die Patienten zunächst weiterhin mit Risperidon behandelt wurden, um nach zwei Wochen Verzögerung auf Paliperidon umgestellt zu werden, sodass wir die Möglichkeit haben, nach einem Zweiwochenendpunkt direkt vergleichende Daten zu erheben.

In beiden Studienarmen wurde die Studie mit 88 % Completern sehr gut abgeschlossen. Einen solchen Completersatz finden wir in den letzten Jahren häufig in solchen Studien. Primärer Studienendpunkt war die Patientenzufriedenheit, die mit dem Medication Satisfaction Questionnaire gemessen wurde. Sekundäre Endpunkte waren Wirksamkeits- und andere Verträglichkeitsparameter.

Auf Folie 11 sehen Sie die Zusammenfassung hinsichtlich des primären Studienendpunktes „Patientenzufriedenheit nach zwei Wochen doppelblinder Behandlung“. Unter Paliperidon schätzen sich 68 % der Patienten als „mindestens etwas befriedigt“ bis hin zu „extrem zufriedenstellend“ behandelt ein. Im Vergleich dazu beträgt dieser Wert bei Risperidon 45 %. Das ist ein hoch signifikantes Ergebnis mit $p = 0,002$.

Wenn man das Ganze auf eine Verbesserung von mindestens drei Kategorien innerhalb dieses MSQ stratifiziert, sehen Sie: 37 % sind unter Paliperidon im Vergleich zu 24 % bei Risperidon deutlich zufrieden.

Wir betrachten die Studie weiter. Nach sechs Wochen haben sich diese Werte angenähert. Das ist ein Effekt, den wir in zahlreichen, auch placebokontrollierten direkten Vergleichsstudien sehen. Maßgebliche Entscheidungen seitens der Patienten bezüglich der Zufriedenheit mit dem Medikament, aber auch bezüglich der

Nebenwirkungen, fallen in den ersten ein bis drei Wochen einer Studie. Das hat sich auch in dieser Studie sehr klar herausgestellt. Ich werde gleich noch näher darauf eingehen.

Die Wirksamkeit ist für beide Arme durchaus vergleichbar. Die mittlere Dosierung – auch das ist eine wichtige Einzelinformation – beträgt unter Paliperidon im Median 6 mg und unter Risperidon im Median 4 mg.

Wenn wir uns die unerwünschten Ereignisse anschauen – das ist eines der aussagekräftigsten Ergebnisse –, stellen wir fest: Unerwünschte Ereignisse gab es bei 50 % der Patienten im Paliperidon-ER-Arm im Vergleich zu 56 % der Patienten im Risperidon-Initial-Arm.

Durchgängig gab es bei allen mit Paliperidon ER behandelten Patienten vor allem weniger Nebenwirkungen durch Störungen des Nervensystems über den gesamten Sechs-Wochen-Zeitraum im Vergleich zu den mit initial behandelten Patienten. Wir haben auf Folie 12 im Einzelnen aufgelistet, um welche Nebenwirkungsunterschiede es sich handelt. Sie sehen in der Rubrik „Nervensystem“: 21,4 % unter Paliperidon im Gegensatz zu 35,4 % zum Risperidon-Initial-Behandlungsarm. Diese Werte wurden nach verschiedenen Aspekten aufgeschlüsselt.

Die unterstrichenen Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit, Schwindel, Akathisie und Dyskinesie – also aus den Bereichen der vigilanz-assoziierten und der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen – sind insofern konsistent, als wir diese Ergebnisse bereits in anderen Studienszenarien gefunden haben.

Auf Slide 13 sind im Detail die Nebenwirkungsvergleiche bezüglich der sogenannten EMPS-Standardskalen dargestellt, also der Skalen, mit denen extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen erfasst werden. Das ist eines der Hauptprobleme unter Risperidon.

Für uns ist natürlich ganz klar: Hierbei muss sich Paliperidon maßgeblich von Risperidon unterscheiden. Sie sehen auf der rechten Seite, mit welchen Signifikanzen sich einzelne Subscores in den sogenannten EMPS-Skalen deutlich zugunsten von Paliperidon unterscheiden.

Unten ist als letzter Punkt die sogenannte UKU aufgeführt. Dabei handelt es sich um eine schwedische Skala, die seit über 20 Jahren validiert und standardisiert zur Erfassung von Nebenwirkungen unter Medikamenteneinsatz

eingesetzt wird. Hierbei gibt es ebenfalls einen hoch signifikanten Unterschied zugunsten von Paliperidon über Risperidon innerhalb dieses Zweiwochenendpunktes. An dieser Stelle weise ich noch einmal darauf hin, dass gerade innerhalb der ersten Wochen einer Behandlung auftretende Nebenwirkungen natürlich ganz maßgeblich über die Fortführung der Therapie entscheiden.

Diese Aspekte haben sich, wie schon gesagt, auch in anderen Studienszenarien, die wir bereits durchgeführt haben, bestätigt – die Daten liegen Ihnen vor –, sodass wir die Hinweise mit dieser Studie signifikant reproduzieren konnten.

Bei der zweiten Studie handelt es sich um eine aktuell laufende Studie. Bei uns wird sie unter dem Akronym PILAR geführt. Dabei handelt es sich um eine pharmakoepidemiologische internationale Längsschnittstudie zur Erfassung von zwölf Monaten vor Behandlung – retrospektiv – und zwölf Monaten Behandlung unter Paliperidon oder anderen oralen Antipsychotika – prospektiv.

Wir haben aufgrund dieser Anhörung – explizit für das laufende Verfahren – eine Interimsanalyse mit den deutschen Studienpatienten durchführen können. Deswegen sind die Zahlen zwar noch nicht ganz in der Größenordnung, die die Endstudie vorsieht, aber dennoch aussagekräftig.

Das Fazit dieser Studie lautet: Es gibt robuste Ergebnisse hinsichtlich verminderter Abbruchraten unter Paliperidon ER und der Verweildauer auf der Therapie. Das Maß ist die Zeit bis zum Behandlungsabbruch unter Paliperidon im Vergleich zu Risperidon und anderen oralen Neuroleptika.

Die festgestellten Retentionsraten dieser Studie – das ist für uns ein ganz wichtiges Maß der Qualität dieser Studie – sind konsistent mit den Daten, die wir zum Beispiel in CATIE oder in anderen Metanalysen zu Abbruchraten von Neuroleptika sehen.

Auf Slide 15 sehen Sie das Design dieser Studie. Wie bereits angesprochen, gab es eine zwölfmonatige retrospektive Erfassung der Anamnese und der Vorbehandlung der Patienten. Dann gab es mit Umstellung auf Paliperidon oder ein anderes Neuroleptikum eine zwölfmonatige prospektive Erfassung in dreimonatigen Abständen. Hierbei wurde die Begleitmedikation der Patienten erfasst. Primäres Dokumentationskriterium war aber die Dauer der Behandlung.

Weitere Dokumentationsparameter waren natürlich klinische Parameter der Wirksamkeit und der Verträglichkeit. Es wurden Hospitalisierungen, Arztbesuche sowie die Verwendung von Ressourcen des Gesundheitssystems aber auch die Lebensqualität erfasst.

Auf Slide 16 ist anhand einer Kaplan-Meier-Survival-Curve die Anzahl der Patienten dargestellt, die unter der entsprechenden Behandlung in der Studie verblieben sind. Oben wird die Verlaufskurve der Patienten gezeigt, die auf Paliperidon eingestellt worden sind. Darunter liegt die Verlaufskurve aller anderen Patienten unter anderen oralen Neuroleptika.

Zugegebenermaßen gibt es hier noch ein gewisses Ungleichgewicht: Es gibt 481 Patienten unter Paliperidon gegenüber 100 Patienten unter den anderen oralen Atypika. Bitte berücksichtigen Sie, dass es sich hierbei um eine Interimsanalyse handelt. Trotz alledem haben wir Maßnahmen ergriffen, um die Konsistenz und Aussagefähigkeit dieser Interimsanalyse zu überprüfen.

Sie sehen anhand dieser Folie, dass sich die beiden Untersuchungsarme, nämlich „Paliperidon“ und „andere orale Atypika“ bereits frühzeitig unter dem Aspekt „Zeit auf Behandlung“ deutlich voneinander unterscheiden. Das ist hierbei bereits nach Tag 90 der Fall. Noch 86,4 % der Patienten verbleiben in der Therapie mit Paliperidon, während dies nur bei 76,4 % der Patienten unter den anderen oralen neuroleptischen Medikamenten geschieht. Das Ganze bleibt im weiteren Untersuchungsverlauf dieser Survival-Kurve stabil.

Auf Slide 17 haben wir das Ganze auf die jeweiligen Präparate aufgeteilt, die vielleicht besonders interessieren, nämlich auf Olanzapin, auf Risperidon und auf die restliche Gruppe der verbleibenden anderen Neuroleptika. Wir sehen etwas, das wir auch in der direkten Vergleichsstudie und in den Zulassungsstudien zu Paliperidon gesehen haben. Die Retentionsraten entsprechen ungefähr der Retentionsrate, die wir unter Olanzapin sehen. Das ist nicht nur in unseren Studien, sondern auch in der CATIE-Studie der Fall. Deutlich darunter liegen die Verlaufskurven für das Risperidon und für die anderen oralen Neuroleptika.

Auf Slide 18 ist zusammengestellt, warum es sich um konsistente Befunde und nicht um Zufallsbefunde handelt, die durch die Interimsanalyse generiert wurden. Es handelt sich um fast identische Verlaufskurven, wie wir sie aus der

CATIE-Studie ersehen; das ist auf der linken Seite dargestellt. Auf der Folie sehen Sie auch Teile der Leucht-Arbeit, die Herr Torfs bereits zitiert hat. Darin wurden entsprechende Metaanalysen zu bereits verfügbaren Studiendaten zu anderen Neuroleptika durchgeführt.

Auf Slide 19 sind die bisher vorgelegten direkten und indirekten Vergleichsmöglichkeiten anhand von Studien gegenübergestellt. Wenn wir Risperidon und Paliperidon ER vergleichen, sehen Sie – in dieser Grafik auf der linken Seite tabellarisch aufgelistet –, in welchen Bereichen vor allen Dingen Nebenwirkungs- oder Verträglichkeitsunterschiede zu erwarten sind, nämlich bei den extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, aber auch bei gastro-intestinalen und vigilanz-assoziierten Nebenwirkungen, die natürlich einen großen Einfluss auf die Alltagsfähigkeit von Patienten unter der entsprechenden Therapie haben.

Dann ist ein sehr globales, aber sehr aussagefähiges Maß angegeben, nämlich die Anzahl von Therapieabbrüchen. Es folgen orthostatische Nebenwirkungen, Gewichtszunahme, Patientenzufriedenheit und symptomale Wirksamkeit.

Nun zu den drei Spalten: In der ersten Rubrik stehen die Ergebnisse aus den gerade eben angesprochenen Daten der direkten Vergleichsanalyse. In der mittleren Rubrik kann man die Ergebnisse des Vergleichs der indirekten Daten ablesen, die Ihnen bereits in der ausführlichen Stellungnahme vorliegen. In der letzten Rubrik befinden sich die Ergebnisse der metaanalytischen Betrachtung beider Substanzen.

Sie sehen anhand der Pfeildirektion bei den extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen: Wir haben eine signifikante Reduktion von Paliperidon gegenüber Risperidon. Das Gleiche gilt für die gastro-intestinalen, für die vigilanz-assoziierten Nebenwirkungen, für die Anzahl der Therapieabbrüche sowie für die orthostatischen Nebenwirkungen.

Bei der Patientenzufriedenheit haben wir es umgekehrt als deutlich positiver dargestellt. Hierzu möchte ich auf die Daten aus der gerade eben vorgestellten Studie hinweisen.

Bei der symptomalen Wirksamkeit – das ist unsere hausinterne Haltung – gehen wir durchaus von einer gleichen Wirkstärke aus, wobei unsere Studiendaten darauf hinweisen, dass wir vermutlich mit Paliperidon andere Patientenpopulationen als mit Risperidon treffen.

Wir haben auf Folie 21 einen Überblick über das Studienprogramm zusammengestellt, das Herr Torfs bereits angesprochen hatte. Wir erwähnen das deswegen an dieser Stelle, weil wir – auch das hat Herr Torfs bereits gesagt – den Festbetragsaufruf im Zusammenhang mit Paliperidon als ausgesprochen früh erfahren. Das Studienprogramm ist in voller Blüte bzw. in voller Entwicklung.

Es gab zu keinem Zulassungszeitpunkt eines anderen Präparates eine so umfangreiche Studiendatenlage wie zu Paliperidon. Wir haben bereits im letzten Jahr zwei direkte, placebokontrollierte Vergleichsstudien mit Standardpräparaten abgeschlossen. Das gab es bislang bei keinem anderen zugelassenen Präparat.

Oben auf der Folie 21 sehen Sie die Studien, die wir gegenüber Olanzapin als Wirksamkeitsstandard durchgeführt haben. Diese Studien zeigten konsistent die Wirksamkeit von Paliperidon, die mit derjenigen von Olanzapin vergleichbar ist. Aber sie zeigten deutliche Vorteile in den Bereichen der Gewichtszunahme, der vigilanz-assoziierten Nebenwirkungen und des Lipidstoffwechsels.

Wir haben uns direkt mit Quetiapin als Verträglichkeitsstandard in der Schizophrenietherapie verglichen. Hierbei haben wir eine hoch signifikante, überlegene Wirksamkeit gegenüber Quetiapin nachweisen können. Es gibt weniger Nebenwirkungen in den Bereichen Schwindel und Sedierung. Allerdings – das war ein Stück weit im Vergleich zu Quetiapin zu erwarten – gab es höhere Raten im EPMS.

Wir haben weiterhin die direkten und indirekten Daten im Vergleich zu Risperidon vorgestellt, die uns aktuell vorliegen. Das habe ich schon ausführlich dargestellt. Wir haben bereits indirekte Vergleichsdaten zu anderen Neuroleptika.

Auf dieser Folie sehen Sie beim Vergleich mit Risperidon unter der Nummer PAL-SCH 3040 die aktuell anlaufende, direkte Vergleichsstudie zu Risperidon. Die Studie wird im Dezember dieses Jahres starten und etwa 1.400 Patienten umfassen.

Ich habe mir erlaubt, auf Folie 22 das Studienkonzept für diese Studie nahezubringen. Sie wird als eine internationale, doppelblinde, randomisierte, direkte Vergleichsstudie durchgeführt. Ziel ist natürlich ein Wirksamkeits- und Verträglichkeitsvergleich unter Monotherapie.

Dabei werden flexible Dosierungen von Risperdal (2 bis 8 mg/d) und von Paliperidon ER (3 bis 12 mg/d) untersucht. Die Studiendauer beträgt zwölf Wochen. Wir haben die Studiendauer auch an der Verfügbarkeit der Daten einer solchen Studie bemessen. Unter den dargestellten Parametern werden die Daten Ende 2011 vorliegen. Würden wir einen längeren Studienzeitraum wählen, hätten wir eine Datenverfügbarkeit von vielleicht 2014 bis 2015, was weder der Firma noch dem Fach maßgeblich weiterhelfen würde.

Primärer Studienendpunkt ist die Überlegenheit in der Rate der „erfolgreich behandelten Patienten“. Wir haben Ihnen den Studienendpunkt auf der Folie aufgelistet. Sie werden bei der Durchsicht merken, dass wir uns gegen alle entsprechenden Profilbesonderheiten von Risperidon stringent vergleichen werden. Denn die „erfolgreich behandelten Patienten“ müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen:

- Sie müssen Completer dieser Studie sein.
- Sie müssen eine mindestens 20-prozentige PANSS-Response aufweisen.
- Sie dürfen keine Veränderung im Bereich einer der maßgeblichen EPMS-Nebenwirkungserfassungsskalen von mehr als 0,5 Punkten aufweisen.
- Sie dürfen keines der spezifischen Items der Nebenwirkungsskala UKU erfüllen.

Sie sehen anhand der Auflistung, die sich in der Fußnote unterhalb des Kästchens befindet: Die spezifischen Items dieser UKU-Nebenwirkungsskala erfassen ganz gezielt alle Nebenwirkungen, die bei Risperidon ein gewisses Problem bei den behandelten Patienten darstellen wie sexuelle Dysfunktion und prolaktin-assoziierte Nebenwirkungen.

Dazu kommt ein Teil dieses Studienendpunktes, der die Patientenzufriedenheit erfasst, sowie ein weiterer Endpunkt, der die Gewichtszunahme erfasst. Sie merken: Es handelt sich um einen Studienendpunkt, der härter kaum sein kann und den uns eigentlich kein Konkurrent ans Bein wünschen würde.

Ich kann Ihnen versichern: Wir gehen diesen Weg nicht, ohne dass wir uns entsprechend sicher sind und ohne dass wir das in unseren eigenen Studiendaten haben sehen können.

Ich gebe das Wort nochmals an Herrn Torfs bezüglich weiterer wirtschaftlicher Aspekte und danke Ihnen zunächst für die Aufmerksamkeit.

Vorsitzender Dr. Rainer Hess: Vielen Dank. – Herr Torfs.

Koen Torfs: Wir haben die 30 Minuten fast durch. Ich möchte gern noch eine Sache zu der naturalistischen Langzeitvergleichsstudie sagen, die wir gezeigt haben. Es handelt sich nicht um eine randomisierte Studie; aber die Ergebnisse sind robust. Das heißt: Wie auch immer wir „Therapieabbruch“ definieren, die Ergebnisse bleiben die gleichen.

Auch wenn wir nach demografischen oder krankheitsbezogenen Kriterien wie Schweregrad oder Dauer der Erkrankung stratifizieren, sehen die Ergebnisse immer gleich aus. Es gibt auch keine Baseline-Unterschiede. Daher glauben wir, dass die Ergebnisse robust sind.

Auf Folie 25 ist die gesundheitsökonomische Auswertung von Paliperidon ER im Kontext von anderen Neuroleptika zu sehen, die vom NICE gemacht wurde. Der rechte untere Quadrant zeigt, dass die neue Therapie der Standardtherapie überlegen und kosteneffektiver ist. Der linke obere Quadrant beschreibt das Gegenteil davon.

Bei der NICE-Auswertung befindet sich Paliperidon eher im kosteneffektiveren Quadranten als im anderen. Das ist eine unabhängige Auswertung. Wenn man 10 Jahre ökonomisch modelliert, sind für die Kosteneffektivität eigentlich nicht die Kosten ausschlaggebend, sondern eher die Hospitalisierungskosten und -ergebnisse sowie die symptomatische Behandlung mit dem Medikament.

Folie 26 zeigt zu Ihrer Information, wie sich die heutige Preisgestaltung für Paliperidon ER darstellt. Sie enthält drei unterschiedliche Arten, Preise zu berechnen. In jeder Berechnung sieht man, dass Paliperidon schon heute kostengünstiger als Zyprexa, Quetiapin, Aripiprazol und Ziprasidon ist.

Das heißt, auch wenn unsere Firma die Preise um 20 % senken würde, läge der Preis unter den Preisen der folgenden Medikamente: 45 % unter Abilify, 50 % unter Zyprexa, 40 % unter Zeldox und 23 % unter Seroquel. Schon dadurch käme man zu einer Kosteneinsparung, die man nicht mit einer Festbetragslösung erreichen würde.

Ich wiederhole unsere Ausführungen: Wir sind bereit, zu verhandeln und zu einer vernünftigen Lösung zu kommen, damit sowohl die Patienten das Produkt bekommen, als auch wir das Produkt weiter vermarkten können, sodass sie

keine weiteren Kostensteigerungen hinzunehmen haben.

Die nächsten Folien enthalten Details der Budget-Impact-Berechnungen, die wir auf Basis von IMS-Daten durchgeführt haben. Sie dokumentieren, dass es bei einer Verhandlungslösung zu mehr Kosteneinsparungen bzw. zu weniger Kostensteigerungen kommen würde als bei einer Festbetragslösung.

Auf Folie 30 fassen wir die Ergebnisse zusammen. Zunächst sind unter „Neue Daten“ pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede sowie klinisch-therapeutische Vorteile aufgeführt. Was wir in der klinischen Studie zeigen und was wir uns von der Pharmakologie erwartet haben, ist konsistent. Wir erwarten mit Paliperidon tatsächlich eine Verbesserung der Nebenwirkung am Anfang der Behandlung. Das setzt sich auch in verminderten Abbruchraten der Behandlung fort.

Die ganze Pharmakologie hinter dem Produkt sowie die klinischen Ergebnisse sind sehr konsistent. Unsere Hypothesen werden realisiert. Das macht uns ziemlich zuversichtlich, dass wir auch bei einem Head-to-Head-Vergleich Vorteile gegenüber Risperidon zeigen werden.

Zum zielgerichteten, differenzierten Entwicklungsprogramm haben Sie alle Daten von uns bekommen. Die Wirtschaftlichkeitsaspekte haben wir auch besprochen.

Aufgrund all dessen glauben wir, dass Paliperidon tatsächlich eine therapeutische Verbesserung darstellt, auch wenn man denken könnte, dass es sich um ein Me-too-Produkt von Risperdal handelt, falls man nur auf die OH-Gruppe schaut. Das ist es nicht – maßgeblich durch die OROS-Technologie und die Tatsache, dass wir mit Paliperidon ER in der Lage sind, eine Depotformulierung für einen Monat und für drei Monate zu realisieren. Es ist eine therapeutische Verbesserung und in unseren Augen nicht festbetragsfähig.

Vorsitzender Dr. Rainer Hess: Vielen Dank für Ihre Vorträge. – Gibt es Fragen? – Das ist nicht der Fall.

Ich weise nochmals darauf hin, dass Sie Studien in Form von Folien eingebracht haben. Wenn Sie wollen, dass wir sie berücksichtigen, müssten Sie uns die Originalstudien vorlegen. Ansonsten können wir sie nicht berücksichtigen.

Wir können auch nicht ein Jahr warten, bis es neue Studienergebnisse gibt, sondern wir müssen jetzt entscheiden.

Ludger Hargarter: Wir sehen es eher so, dass wir die Studien einreichen dürfen. Ich wollte Sie aber nicht mit 1.400 Seiten pro Person belasten.

Vorsitzender Dr. Rainer Hess: Nein, aber es geht nicht anders. Man muss Einblick in die Originalstudie haben, wenn man sie berücksichtigen will. Wenn Sie das wollen, müssen Sie uns die Studien zur Verfügung stellen. Wie weit wir Einblick nehmen, muss unseren Gutachtern überlassen bleiben. Aber wir können keine Studien berücksichtigen, die nicht im Original eingebracht sind.

Zu den künftigen Studien: Wir machen keinen Zement und bauen keine Bunker. Wir bauen nicht den Westwall, sondern treffen Entscheidungen, die immer unter Prüfvorbehalt stehen. Wenn Sie Ihre Studie abgeschlossen haben, wird diese Studie in jedem Fall – egal, wie wir jetzt entscheiden müssen – Gegenstand einer Überprüfung sein. Darauf können Sie sich verlassen. Es ist nicht so, dass wir nicht bereit wären, zukünftige Studien zu bewerten. Aber jetzt können wir nicht ein Jahr abwarten.

In Deutschland herrschen andere Verhältnisse als in England; das wissen Sie. Bei uns ist das Präparat mit einem sehr hohen Preis zurzeit verordnungsfähig. Sie sollten schon Verständnis dafür haben, dass wir jetzt die Vergleichbarkeit prüfen und entscheiden müssen. Die endgültige Entscheidung wird dann der Gemeinsame Bundesausschuss zu treffen haben.

Ich bedanke mich, dass Sie an der Anhörung teilgenommen haben, und hoffe, dass Sie der Nebel nicht davon abhält, dahin zurückzukommen, von woher Sie angereist sind.

Koen Torfs: Wir versuchen, so kooperativ und so offen wie möglich zu sein. Wir werden Ihnen den Studienbericht zur randomisierten Studie zukommen lassen. Die andere Studie ist leider noch Data-on-File. Wenn Sie wollen, können Sie von uns die Rohdaten bekommen.

Vorsitzender Dr. Rainer Hess: Das bringt wahrscheinlich nichts.

Ludger Hargarter: Wir können den Studienbericht der ersten Studie natürlich innerhalb von 24 Stunden übermitteln; das ist gar keine Frage. Die Interimsanalyse müssten wir in eine

für Sie lesbare Form bringen. Dafür würde ich einige Tage veranschlagen, wenn das möglich wäre, da es sich um internationale Studien-
daten handelt.

Vorsitzender Dr. Rainer Hess: Wie ich gerade höre, ist das auf der DVD. – Frau Grell.

Dr. Lilli Grell: Ich frage mich, was der Wert einer Studie ist, wenn eine Interimsanalyse für eine Anhörung beim G-BA gemacht wird. Wie haben Sie die neue Power-Berechnung durchgeführt?

Ludger Hargarter: Wie man das bei einer Interimsanalyse macht, Frau Grell. Es ist ...

Dr. Lilli Grell: Wir brauchen sie also gar nicht zu lesen.

Ludger Hargarter: Doch.

Dr. Lilli Grell: Sie machen eine neue Power,
(Widerspruch von Koen Torfs und Ludger Hargarter)

die Sie dann verlängern und fertig machen?

Koen Torfs: Das ist nicht fair, denn es geht um eine Studie, die nicht verblindet und nicht naturalistisch ist. Wir können sie kontinuierlich auswerten.

Natürlich haben die Daten, die wir heute in der Interimsanalyse sehen, nicht die gleiche Power. Aber wenn man die Konfidenzintervalle anschaut, wenn man sieht, dass die Ergebnisse robust – egal, wie man sie analysiert – und auch konsistent zur Pharmakologie sind, glaube ich schon, dass diese Studie einigen Wert hat.

Wir sind gern bereit, über die Details der Daten zu reden. Aber unsere Statistiker haben das Gefühl, dass es robuste Ergebnisse sind. Das kompensiert irgendwo die Tatsache, dass es nicht randomisiert ist.

Da es sich um eine offene Studie handelt – das ist tatsächlich ein Nachteil –, können wir sie jederzeit und fast jeden Tag analysieren. Ich kann Ihnen garantieren, dass die Ergebnisse konsistent sind – egal, ob wir sie nach drei, vier, fünf oder sechs Monaten analysieren.

Vorsitzender Dr. Rainer Hess: Vielen Dank. – Damit schließe ich die mündliche Anhörung.

Schluss: 11:45 Uhr

* * *

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
JANSSEN-CILAG GmbH	08.09.2008 (Nachtrag 04.01.2009)

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Klinikum der Uni München/Biozentrum der Uni Frankfurt	18.12.2008

3. Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Faxeingangs
JANSSEN-CILAG GmbH	08.04.2009 (vorab am 08.04.2009 per E-Mail)

4. Auswertung der Stellungnahmen

4.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ (UA-AM) wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung des G-BA (4. Kapitel § 20 bis 24) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 01. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

4.2 Würdigung der Stellungnahmen

Die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung wurden zusammengefasst und dabei die den Stellungnahmen beigelegte Literatur in die Bewertung mit einbezogen.

4.2.1 Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit als Voraussetzung für eine Gruppenbildung der Stufe 2

4.2.1.1 Pharmakologische Vergleichbarkeit

Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich.

4.2.1.2 Chemische Verwandtschaft

Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht.

4.2.1.3 Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit

Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus eine Zulassung für ein oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen.

Diese Voraussetzung wird mit der vorgeschlagenen Festbetragsgruppenbildung Antipsychotika, andere, Gruppe 1 erfüllt, denn Paliperidon (9-OH-Risperidon) ist der aktive Hauptmetabolit von Risperidon.

Stellungnahme (1):

„Paliperidon und Risperidon weisen unterschiedliche Rezeptorbindungsprofile in Bezug zu zentralen Rezeptorsystemen auf, z. B. im Bereich des H1, α 2- und des 5HT2A-Rezeptors und hierdurch bedingten Unterschieden im Rezeptoraffinitätsverhältnis 5HT2A/D2, die mit der antipsychotischen Wirkung und der Verträglichkeit in Verbindung gebracht werden.“

Paliperidon und Risperidon verfügen über unterschiedliche pharmakologische Kennparameter, z. B. in Bezug zu Plasmaproteinbindungen und bezüglich der Affinitäten zum P-Glykoprotein-Transporter.

Pharmakodynamische Daten weisen auf eine konstantere und günstigere Substanzverfügbarkeit im Hirngewebe hin, die bei Paliperidon ER als Resultante der Kombination von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Besonderheiten verstanden werden muss.“

Bewertung:

Der genaue Wirkmechanismus der zurzeit verfügbaren antipsychotisch wirksamen Arzneimittel (Neuroleptika) ist noch nicht bekannt. Gemeinsames Merkmal der Neuroleptika ist vor allem eine prä- und postsynaptische Dopamin-Rezeptorblockade. Dazu kommen weitere Effekte auf verschiedene Signaltransmitter wie serotonerge-5HT2-Rezeptoren und andere. Ein direkter kausaler Bezug zwischen der klinischen Wirkung auf die Symptomatik der Schizophrenie und den experimentell ermittelten Wirkungen auf Transmittersysteme ist zurzeit noch nicht möglich.

Zum speziellen Wirkmechanismus von Paliperidon und Risperidon:

Nach der Fachinformation ist Paliperidon ein selektiver Inhibitor monoaminerger Effekte und bindet stark an serotonerge 5-HT₂- und dopaminerge D₂-Rezeptoren. Darüber hinaus blockiert Paliperidon auch alpha-1-adrenerge Rezeptoren und in etwas geringerem Ausmaß H₁-histaminerge sowie alpha-2-adrenerge Rezeptoren. Paliperidon bindet nicht an cholinerge Rezeptoren. Dieser Wirkmechanismus ist nach den vorliegenden Erkenntnissen deckungsgleich mit dem Wirkmechanismus von Risperidon, der in der Fachinformation folgendermaßen beschrieben wird: Risperidon ist ein selektiver monoaminerger Antagonist mit einer hohen Affinität für serotonerge 5-HT₂- und dopaminerge D₂-Rezeptoren. Risperidon bindet ebenfalls an alpha-1-adrenerge und mit geringerer Affinität an H₁-histaminerge und alpha-2-adrenerge Rezeptoren. Risperidon hat keine Affinität zu cholinergen Rezeptoren.

Unterschiede im Wirkmechanismus sind nicht zu erkennen. Paliperidon ist chemisch 9-Hydroxy-Risperidon und stellt einen aktiven Metaboliten von Risperidon dar. Zusammen mit Risperidon bildet Paliperidon die aktive anti-psychotische Fraktion von Risperidon. Unterschiede im Wirkmechanismus der beiden Wirkstoffe sind daher auch nicht zu erwarten.

Die vom Stellungnehmer beschriebenen Unterschiede in den Bindungsaffinitäten zu einzelnen Rezeptoren können nicht in einen direkten Zusammenhang mit der klinisch-antipsychotischen Wirkung gebracht werden. Generell bewegen sich diese Aussagen im Bereich der wissenschaftlichen Spekulation, wie auch das beigefügte Gutachten von Müller (Frankfurt/M.) bestätigt.

Stellungnahme (2):

„Paliperidon ER und orales Risperidon verfügen über klinisch bedeutsame, pharmakokinetische Unterschiede hinsichtlich der Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration(t_{max}) und sind in der Fluktuation der Plasmaspiegelschwankungen deutlich voneinander unterschieden.

Paliperidon ER und Risperidon weisen bei mittleren wirksamen Dosierungen deutlich unterschiedliche D2-Plasmakonzentrations-Zeitkurven (AUC) auf, mit niedrigeren Werten für Paliperidon ER, was zu einem geringeren Risiko zentraler nervöser Nebenwirkungen beitragen kann.

Die pharmakologischen Parameter begründen darüber hinaus, dass Paliperidon ER im Gegensatz zu oralem Risperidon als tägliche Einmalgabe appliziert werden kann.“

Bewertung:

Sowohl Paliperidon als auch Risperidon können laut Fachinformation einmal täglich oral dosiert werden. Darüber hinaus kann Risperidon auch zweimal täglich verabreicht werden. Bei älteren Patienten wird die zweimal tägliche Verabreichung von Risperidon zumindest als Anfangsdosis empfohlen. Ein Argument gegen die Bildung der Festbetragsgruppe ergibt sich daraus nicht.

Der *Steady State* der Plasmakonzentration wird bei Risperidon bei der Mehrzahl der Patienten in einem Tag erreicht. Der aktive Metabolit von Risperidon, Paliperidon, erreicht unter der Therapie mit Risperidon nach vier bis fünf Tagen einen *Steady State*. Diese Zeitdauer ist identisch mit dem Erreichen einer *Steady-State*-Plasmakonzentration von Paliperidon unter der Therapie mit Paliperidon, die ebenfalls nach vier bis fünf Tagen bei der Mehrzahl der Patienten erreicht wird. Ein früherer Wirkungseintritt ist daher auch nach den pharmakokinetischen Daten nicht zu erwarten.

Während praktisch alle neuroleptisch wirksamen Substanzen bereits nach wenigen Stunden die Rezeptoren besetzen, benötigt die weitgehende Remission der psychotischen Symptome in der Regel ein bis drei Wochen nach Beginn der Therapie.

Die in der Stellungnahme beschriebenen Unterschiede in der Pharmakokinetik führen auf der Grundlage der verfügbaren Studien nicht zu therapie relevanten Unterschieden der beiden Wirkstoffe. Eine Auswirkung auf der Festbetragsgruppenbildung ergibt sich daher nicht.

Im Unterschied zu Risperidon wird die Bioverfügbarkeit von Paliperidon erheblich von der gleichzeitigen Nahrungsaufnahme beeinflusst. Bei Einnahme einer Mahlzeit mit hohem Fett- und Kaloriengehalt liegen die c_{max} - und AUC-Werte für Paliperidon um bis zu 50 bis 60 % höher als bei Einnahme auf nüchternem Magen. Die Resorption von Risperidon wird dagegen nicht durch Nahrung beeinflusst. Folgerichtig soll Paliperidon entweder grundsätzlich auf nüchternem Magen eingenommen werden, oder aber grundsätzlich mit einem Frühstück, um Schwankungen in der Bioverfügbarkeit zu vermeiden. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppenbildung ergibt sich aus diesem Unterschied in der empfohlenen Einnahme aber ebenfalls nicht.

Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz müssen die Dosierungen sowohl von Paliperidon als auch von Risperidon entsprechend der Fachinformation angepasst werden. Anfangs- und Folgedosierungen müssen jeweils verringert werden bzw. die Dosisintervalle müssen verlängert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erhöht sich die Plasmakonzentration der freien Fraktion von Risperidon, sodass Risperidon auch bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion mit verringerten Anfangs- und Folgedosierungen sowie langsamerer Aufdosierung verabreicht werden soll. Paliperidon kann bei Patienten mit leichter und mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppenbildung ergibt sich nicht.

Stellungnahme (3):

„Die pharmakologischen Parameter begründen, dass Paliperidon ER im Gegensatz zu oralem Risperidon bei Behandlungsbeginn nicht titriert werden muss, sodass ein möglichst frühzeitiger Wirkeintritt gewährleistet werden kann.“

Bewertung:

Ein Unterschied im Erreichen der klinischen antipsychotischen Wirkung ergibt sich durch die bei Paliperidon im Gegensatz zu Risperidon nicht empfohlenen

einschleichenden Dosierung nicht. Aufgrund der Pharmakokinetik von Paliperidon werden auch ohne Dosistitration erst nach vier bis fünf Tagen stabile Plasmakonzentrationen erreicht.

Stellungnahme (4):

„Die Substanz Paliperidon weist aufgrund der Hydroxylgruppe eine im Vergleich zu Risperidon höhere Wasserlöslichkeit auf. Hierdurch ist die Möglichkeit gegeben, den Wirkstoff Paliperidon in einer suspensiblen Applikationsart für parenterale Depotformulierungen, auch in längeren Applikationsintervallen, zu entwickeln. Somit können die Substanzvorteile in allen therapeutisch relevanten Darreichungsformen (Depotformulierung und orale Darreichungsform) nutzbar gemacht werden.“

Bewertung:

Parenterale Depotformen, sowohl von Paliperidon als auch Risperidon, sind nicht Gegenstand der vorliegenden Festbetragsgruppe.

Stellungnahme (5):

„Paliperidon wird im Gegensatz zu oralem Risperidon nur noch minimal über die CYP-Isoenzyme der Leber verstoffwechselt und im Gegensatz zu Risperidon überwiegend renal (ca. 60 %) eliminiert, was zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion des Risikos von hepatisch vermittelten Arzneimittelinteraktionen und damit assoziierten Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsverlusten führt.

Die Metabolisierungsbesonderheit führt dazu, dass Paliperidon ER mit der Mehrzahl der zentral aktiven Substanzen kombiniert werden kann, und diesbezüglich ein im Vergleich zu Risperidon erheblich geringeres Arzneimittelinteraktionsrisiko aufweist.

Diese Vorteile sollten sich insbesondere in Populationen manifestieren, die einem Interaktionsrisiko aufgrund von Polypharmazie oder Substanzgebrauch

und damit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen ausgesetzt sind.“

Bewertung:

Bei beiden Wirkstoffen muss das Interaktionspotential mit anderen Wirkstoffen bei der Therapie sorgfältig berücksichtigt werden:

Beide Wirkstoffe müssen mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn gleichzeitig Wirkstoffe, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, eingesetzt werden.

Beide Wirkstoffe müssen aufgrund der primären ZNS-Effekte mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn andere zentralwirksame Wirkstoffe oder auch Suchtmittel wie Alkohol oder andere Drogen verwendet werden.

Beide Wirkstoffe können die Wirkung von Levodopa und anderen Dopamin-Antagonisten, die in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung eingesetzt werden, antagonisieren.

Beide Wirkstoffe können eine Hypotonie auslösen und müssen daher mit Vorsicht mit anderen, ebenfalls Hypotonie-auslösenden Wirkstoffen wie Trizyklika kombiniert werden.

Paliperidon ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-Gp), das die renale Elimination beeinflusst. Induktoren des P-Gp können daher eine wesentliche Steigerung der renalen Clearance von Paliperidon verursachen. Für den P-Gp-Induktor Carbamazepin wurde dieser Effekt auch in einer klinischen Studie beobachtet, bei gleichzeitigem Einsatz von Carbamazepin soll daher die Dosierung von Paliperidon neu beurteilt und falls erforderlich erhöht werden. Ähnliche Effekte sind für bekannte Induktoren wie Rifampicin und Johanniskraut zu erwarten.

Da die Bioverfügbarkeit von Paliperidon stark von der gastrointestinalen Passagezeit beeinflusst wird, können Arzneimittel, die sich auf die Passagezeit auswirken, wie Metoclopramid, die Resorption von Paliperidon beeinflussen.

Bei Risperidon wird die Plasmakonzentration von Risperidon und in geringerem Umfang auch die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion (entspricht Risperidon plus Paliperidon) erhöht, wenn gleichzeitig Hemmstoffe des Cytochrom-P450-2D6-Stoffwechselweges eingesetzt werden. Diese Wechselwirkung ist für die CYP-2D6-Inhibitoren Fluoxetin und Paroxetin klinisch nachgewiesen. Daher soll die Dosierung von Risperidon neu beurteilt werden, wenn eine Behandlung von Paroxetin oder Fluoxetin begonnen oder abgesetzt wird.

Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, einige Betablocker erhöhen die Plasmakonzentration von Risperidon, nicht aber die Plasmakonzentration der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon. Amitriptylin und Erythromycin (ein potenter CYP-3A4-Inhibitor) verändern die Pharmakokinetik von Risperidon sowie der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon nicht.

In der Zusammenschau muss festgestellt werden: Beide Wirkstoffe müssen vom behandelnden Arzt sehr sorgfältig in der Kombination mit anderen Arzneimitteln oder in der Kombination mit Suchtmitteln verordnet und überwacht werden. Eine generelle therapeutische Überlegenheit eines Wirkstoffs, auch bei relevanten spezifischen Patientengruppen, ergibt sich nicht. Eine Auswirkung auf die Festbetragsgruppenbildung ergibt sich daher nicht.

Stellungnahme (6):

„Paliperidon und Risperidon sind pharmakologisch-therapeutisch nicht vergleichbar.“

Bewertung:

Wirkstoffe sind nach der Verfahrensordnung des G-BA zur Festbetragsgruppenbildung pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen

vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet besitzen.

Beide Kriterien treffen für Paliperidon und Risperidon zweifelsfrei zu. Das zugelassene Anwendungsgebiet für Paliperidon lautet „Behandlung der Schizophrenie“ und ist damit deckungsgleich mit einem der zugelassenen Anwendungsgebiete für Risperidon, nämlich ebenfalls „Behandlung der Schizophrenie“.

Paliperidon ist chemisch 9-Hydroxy-Risperidon und unterscheidet sich nur durch eine zusätzliche Hydroxyl-Gruppe am C-9-Atom von Risperidon. Paliperidon entsteht physiologisch bei der Metabolisierung von Risperidon und stellt zusammen mit Risperidon die aktive antipsychotische Fraktion von Risperidon dar. Paliperidon ist daher bereits strukturell sehr eng mit Risperidon verwandt.

Die Auffassung der EMEA zur Beziehung von Paliperidon zu Risperidon ist ebenfalls eindeutig (EMEA, *Scientific Discussion Paliperidon*): *„Paliperidone is 9-hydroxy-risperidone, which is the major metabolite of risperidone. Paliperidone and risperidone have similar pharmacological profiles. The pharmacokinetic profile of paliperidone is also similar to the active fraction (paliperidone and risperidone) of risperidone. Thus, similar effects of paliperidone as for risperidone should be expected.“* und *“No essential new pharmacodynamics effects are expected.“*

Die Voraussetzungen für die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 nach § 35 SGB V sind daher gegeben.

4.2.2 Gewährleistung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen

Die vorgeschlagene Festbetragsgruppe gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen.

4.2.3 Ausnahmeregelungen nach § 35 Abs. 1 Satz 3 2. HS SGB V

Absatz 1 Satz 3 zweiter Halbsatz beschreibt Ausnahmen von der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2 und 3: Ausgenommen von diesen Gruppen sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten.

4.2.3.1 Neuartige Wirkungsweise

Paliperidon (9-OH-Risperidon) ist der aktive Hauptmetabolit von Risperidon. Insofern besitzt Paliperidon keine neuartige Wirkungsweise.

4.2.3.2 Therapeutische Verbesserung

Stellungnahme (7):

„Aufgrund seiner Substanzeigenschaften und Galenik vermögen vor allem Schizophrenie-Patienten von einer Therapie mit Paliperidon ER zu profitieren, die zwei oder mehr Medikamente erhalten, welche das Cytochrom P450 Isoenzym-system induzieren bzw. inhibieren und dadurch zu klinisch relevanten Wirkspiegeländerungen und Nebenwirkungen führen können, Substanzen gebrauchen oder missbrauchen, die die hepatische Verstoffwechslung über das CYP 450 System induzieren bzw. inhibieren (z. B. Tabak, Alkohol, Drogen).“

Bewertung:

In der vom Stellungnehmer angeführten Gruppe der Patienten mit begleitendem Suchtmittelgebrauch ergibt sich aus dem Interaktionspotential beider Wirkstoffe eine Sonderstellung von Paliperidon nicht. Die vom Stellungnehmer genannte Quelle Conley, Kelly (2007), die auf einer extensiven EMBASE- und MEDLINE-Recherche beruht, nennt für den Wirkstoff Risperidon keine über die Fachinformation hinausgehenden potentiellen klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Suchtmitteln oder Arzneimitteln, die häufig missbräuchlich verwendet werden.

Ein Unterschied zwischen Paliperidon und Risperidon ist daher auch in Auswertung der beigefügten Literatur nicht zu erkennen. Die Autoren dieser Quelle warnen dagegen vor gleichzeitiger Verwendung von freiverkäuflichen Arzneimitteln pflanzlichen Arzneimitteln, die zu Interaktionen führen können. Hier ist insbesondere auf das in der Fachinformation von Paliperidon genannte Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) hinzuweisen. Johanniskraut-Präparate werden häufig ohne Rezept als antidepressive Arzneimittel auch in der Selbstmedikation eingesetzt. Johanniskraut kann als potenter Induktor des renalen P-Glykoproteins (siehe Ausführungen oben) zu einer starken Verringerung der Plasmakonzentration unter Paliperidon-Therapie führen, mit eventuellem Verlust der antipsychotischen Wirkung.

Im Einzelnen: Begleitendes Rauchen wird hinsichtlich der Pharmakokinetik von der EMEA für beide Wirkstoffe als ohne klinisch relevante Auswirkung klassifiziert. Vor dem begleitenden Gebrauch von Alkohol wird aufgrund der primären ZNS-Effekte bei beiden Wirkstoffen gewarnt. Andere Suchtmittel oder Drogen werden in den Zulassungsunterlagen, aber auch in der vom Stellungnehmer beigefügten Literatur nicht erwähnt.

Stellungnahme (8):

„Die Minimierung der hepatischen Metabolisierung führt unter dem Gesichtspunkt der genetischen Polymorphismen des CYP 450 Isoenzymystems zu einer konstanteren interindividuellen Wirkstoffverfügbarkeit (*extensive, intermediate, poor metabolizer, ultra fast metabolizer*).“

Bewertung:

Extensive CYP-2D6-Metabolisierer wandeln Risperidon schnell in Paliperidon um, während langsame CYP-2D6-Metabolisierer Risperidon langsamer in Paliperidon umwandeln. Extensive CYP-2D6-Metabolisierer haben daher niedrigere Risperidon- und höhere Paliperidon-Plasmakonzentrationen nach Verabreichung von Risperidon als schlechte Metabolisierer. Dies führt aber nicht zu Unterschieden in der antipsychotischen Potenz, denn die Pharmakokinetik von Risperidon und Paliperidon zusammen, nämlich der aktiven antipsychotischen Fraktion von Risperidon, ist sowohl nach Einmal- als auch nach

Mehrfachgabe bei extensiven und bei schlechten CYP-2D6-Metabolisierern vergleichbar. Eine Auswirkung auf die therapeutisch-pharmakologische Wirkung von Risperidon bei unterschiedlicher genetischer Ausstattung des CYP-450-2D6-Wegs (interindividuelle Variabilität) ergibt sich daher nicht.

Darüber hinaus wird die inter-individuelle Variabilität der Pharmakokinetik-Daten (cmax und AUC) von Paliperidon von der EMEA ebenfalls als „moderate to high (40-50 %)“ bezeichnet, vorwiegend aufgrund der starken Nahrungsabhängigkeit der Pharmakokinetik von Paliperidon. Ein genereller Vorteil von Paliperidon gegenüber Risperidon hinsichtlich der interindividuellen Pharmakokinetik ergibt sich nicht.

Stellungnahme (9):

„Paliperidon ER hat ein gegenüber Risperidon verbessertes Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil hinsichtlich extrapyramidal-motorischer, gastrointestinaler, schlaf- bzw. müdigkeitsbezogener, orthostatischer und gewichtsbezogener Ereignisse. Dies schlägt sich auch in gegenüber Risperidon deutlich verminderten Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse nieder. Es ist bekannt, dass hohe Abbruchraten eines der Kernprobleme in der Schizophrenietherapie darstellen und in engem Zusammenhang mit der Langzeiteffektivität stehen.

Paliperidon ER stellt eine klinisch-therapeutische Verbesserung gegenüber oralem Risperidon dar und ist eine zweckmäßige Therapie insbesondere in Populationen, die einem Interaktionsrisiko aufgrund von Polypharmazie oder Substanzgebrauch ausgesetzt sind.“

Bewertung:

Paliperidon wurde von der EMEA auf der Grundlage von Placebo-kontrollierten sowie aktiv mit dem Wirkstoff Olanzapin kontrollierten Studien zugelassen. Ein naheliegender, aktiv mit dem Wirkstoff Risperidon kontrollierter klinischer Vergleich wurde von der Firma Janssen-Cilag, die gleichzeitig Rechteinhaber des Wirkstoffs Risperidon ist (bis zum Ablauf der Patente), nicht vorgenommen. Diese Entscheidung hat die Firma Janssen-Cilag getroffen, obwohl sie selbst in

der vorliegenden Stellungnahme ausführt, dass Risperidon „die etablierte Leit-substanz in der Schizophreniebehandlung“ ist.

Ein direkter, valider Vergleich sowohl der Wirksamkeit als auch der Sicherheit beziehungsweise des Nebenwirkungsspektrums von Paliperidon mit Risperidon steht daher zurzeit nicht zur Verfügung. Dies betrifft insbesondere Aussagen zur Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im direkten Vergleich der beiden Substanzen. Auch das beigefügte Gutachten von Volz et al. fordert die Durchführung einer direkt-vergleichenden Studie zwischen Paliperidon und Risperidon.

Die Firma hat mitgeteilt, dass sie derzeit an einer Implementierung einer randomisierten, doppelblinden direkten Vergleichsstudie arbeitet. Die Studie wurde nach den vorliegenden Erkenntnissen noch nicht begonnen.

Als Zulassungsstudien liegen drei placebokontrollierte Akutstudien über 6 Wochen an schizophrenen Patienten vor (Davidson et al., 2007; Marder et al, 2007; Kane et al, 2007). Die Studien umfassen insgesamt 1 692 Patienten. In den Studien wurde als aktive Kontrolle der Wirkstoff Olanzapin mitgeführt, allerdings waren die Studien statistisch nicht auf einen direkten confirmatorischen Vergleich mit der aktiven Kontrolle ausgelegt.

Nebenwirkungen:

Risperidon hat seit Dezember 1993 eine arzneimittelrechtliche Zulassung für die Behandlung der Schizophrenie. Die klinischen Kenntnisse und Erfahrungen mit dem Wirkstoff Risperidon sind daher inzwischen sehr umfassend.

Paliperidon hat eine arzneimittelrechtliche Zulassung zur Behandlung der Schizophrenie seit Juni 2007. Die klinischen Erfahrungen mit dem Wirkstoff Paliperidon sind daher deutlich eingeschränkter. Da Paliperidon ein aktiver Metabolit von Risperidon ist, sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter der Behandlung von Risperidon auftreten, grundsätzlich auch unter der Therapie mit Paliperidon zu erwarten. Die Fachinformation für Paliperidon führt daher folgerichtig mit dem Hinweis „Paliperidon ist ein aktiver Metabolit von

Risperidon“ auch eine Auflistung sämtlicher, unter Risperidon berichteter Nebenwirkungen auf.

Orthostatische Hypotension:

Die vom Stellungnehmer reklamierte verbesserte Nebenwirkungsrate hinsichtlich orthostatischer Hypotension von Paliperidon wird von der EMEA nicht bestätigt („*However, there was no clear apparent relationship between the paliperidone plasma concentrations and the change in orthostatic systolic blood pressure in study PAL-SCH-101 based on a non-inferiority comparison.*“). Folglich führen auch beide Fachinformationen (Paliperidon und Risperidon) einen Warn- und Vorsichts-Hinweis auf orthostatische Hypotonie auf.

Somnolenz:

Die Rate an Somnolenz-bezogenen unerwünschten Wirkungen wird von der EMEA für beide Wirkstoffe, sowohl Paliperidon als auch Risperidon, als „Häufig“ klassifiziert.

Langzeiteffekte:

Zu Langzeiteffekten von Paliperidon, insbesondere im Vergleich mit anderen Neuroleptika, liegen zurzeit noch keine validen Daten vor.

Die vom Stellungnehmer zitierte offene Anschlussstudie (Eerdekens et al., 2007) über 52 Wochen zur Langzeitverträglichkeit von Paliperidon ist eine von Firmenmitarbeitern publizierte, ausschließlich als Poster vorliegende Publikation und hat keinen ausreichenden Evidenzgrad zur Untermauerung der Stellungnahmen.

Extrapyramidal-motorische Symptomatik (EPS):

In den vorliegenden Studien zeigt sich eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit des Auftretens extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen bei Paliperidon. In den gepoolten Sicherheitsdaten der drei Zulassungsstudien (EMEA *Scientific Discussion*, Tabelle 21) liegen die Inzidenzen für EPS insgesamt für die Dosierung 6 mg bei 10 %, für 9 mg bei 25 % und für 12 mg bei 26 %. Das heißt, bereits bei der empfohlenen Standarddosierung von 6 mg liegt die Häufigkeit des Auftretens von EPS bei 10 % und damit grenzwertig zwischen der Einstufung „Sehr häufig“ (entspricht gleich oder größer 10 %) und „Häufig“ (entspricht gleich

oder größer 1 % bis kleiner 10 %) nach der Zulassungsbehörde. Für die ebenfalls im empfohlenen Dosisbereich von Paliperidon liegenden Dosierungen 9 und 12 mg liegt die Inzidenz der EPS von Paliperidon sehr deutlich über 10 % und damit in der Stufe „Sehr häufig“.

Da ein direkter Vergleich von Paliperidon mit Risperidon nicht vorliegt, kann eine valide Aussage zurzeit nicht getroffen werden. Die bisher vorliegenden Daten im Placebo-Vergleich und unter Berücksichtigung der starken Dosisabhängigkeit der EPS bei Paliperidon deuten jedenfalls auf ein dem Risperidon vergleichbares Niveau der Extrapyramidal-symptomatik hin (bei Risperidon in den Zulassungsstudien bei Dosierung von 4 mg täglich - der empfohlenen Standard-Dosierung in der Indikation Schizophrenie - liegt die EPS-Inzidenz bei 12 %).

In den Zulassungsunterlagen fällt außerdem eine deutliche Zunahme der Inzidenz der Extrapyramidal-Symptomatik bei zeitgleicher Einnahme von Paliperidon mit Nahrung verglichen mit der Einnahme von Paliperidon auf nüchternen Magen auf (Verdoppelung der Extrapyramidal-Symptomatik).

Tardive Dyskinesien als besonders gravierende Form der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen treten in der Regel erst nach ein bis zwei Jahren Behandlungsdauer auf. Inwieweit hier Unterschiede zwischen Paliperidon und Risperidon bestehen, kann aufgrund fehlender Langzeitdaten noch nicht beurteilt werden. Die Zulassungsbehörde warnt in beiden Fachinformationen gleichermaßen vor der Möglichkeit des Auftretens tardiver Dyskinesien und empfiehlt, das Absetzen sämtlicher Antipsychotika zu erwägen.

Therapieabbruchraten:

Die Therapieabbruchraten für Paliperidon in den verfügbaren Studien liegen auf dem Niveau der Abbruchraten bei anderen atypischen Neuroleptika. In den Zulassungsstudien liegen die Therapieabbruchraten von Paliperidon durchweg auf dem Niveau der aktiven Kontrolle Olanzapin. Die Darstellungen zu gegenüber anderen atypischen Neuroleptika geringeren unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Paliperidon begründet der Stellungnehmer mit einer Metaanalyse von Placebo-kontrollierten Studien (Jones et al, 2008). Diese Metaanalyse ist

eine von Firmenmitarbeitern publizierte Posterpublikation und hat daher keinen ausreichenden Evidenzgrad zur Untermauerung der Stellungnahmen.

Eine mit validen Studien belegte Verringerung therapierelevanter Nebenwirkungen von Paliperidon gegenüber Risperidon ist daher insgesamt aus den Unterlagen nicht zu erkennen. Eine Auswirkung auf die Bildung der Festbetragsgruppe ergibt sich nicht.

Potenzial für gastrointestinale Obstruktion:

Das Potenzial für gastrointestinale Obstruktionen der Paliperidon-Tablette wird vom Stellungnehmer nicht angeführt, muss aber in der Zusammenschau der vergleichenden Bewertung des Nebenwirkungsprofils beider Wirkstoffe betrachtet werden. Der Hersteller verwendet für den Wirkstoff Paliperidon eine spezielle, nicht-verformbare Retardtablette, die auch im Gastrointestinaltrakt ihre Form nicht merklich verändert. Die Zulassungsbehörde warnt daher davor, Paliperidon mit dieser Galenik bei Patienten mit vorbestehender schwerer Stenose (pathologisch oder iatrogen) oder Patienten mit Dysphagie oder solchen mit großen Schwierigkeiten, Tabletten zu schlucken, zu verabreichen.

4.2.3.3 Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V

Stellungnahme (10):

Paliperidon ER ist ausschließlich für die Schizophrenie zugelassen, wohingegen Risperidon auch bei manischen Episoden im Rahmen bipolarer Störungen, Aggressivität bei Demenz und Verhaltensstörungen bei Kindern indiziert ist. Paliperidon ER wird praktisch nur in der Indikation Schizophrenie angewendet. Risperidon kommt hauptsächlich in der Demenzindikation zum Einsatz.

Bewertung:

Beide Wirkstoffe sind pharmakologisch vergleichbar und verfügen darüber hinaus über ein gemeinsames zugelassenes Anwendungsgebiet, die Schizophrenie. Das Kriterium „singuläres Anwendungsgebiet“ ist nicht gegeben; dies wäre der

Fall, wenn es innerhalb der Festbetragsgruppe Antipsychotika, andere, kein weiteres Arzneimittel gäbe, das über dieses singuläre Anwendungsgebiet hinaus ein Anwendungsgebiet mit einem anderen Fertigarzneimittel der Gruppe teilt und insoweit eine Verbindung zum gemeinsamen Anwendungsgebiet herstellt.

Stellungnahme (11):

- Für die Berechnung der Vergleichsgröße ist von Bedeutung, dass sich den einzelnen Indikationen bei Risperdal auch eindeutig einzelne Dosierungsintervalle zuordnen lassen. Die optimale Erhaltungsdosis von Risperidon in der Schizophrenie liegt laut BfArM-Mustertext zwischen 4 und 6 mg täglich. Bipolare Störungen, Aggressivität bei Demenz und Verhaltensstörung bei Kindern wird mit 3 bis 4 mg täglich bei bipolaren Störungen angegeben, 1 mg maximal 2 mg täglich bei Aggressivität bei Demenz und zwischen 0,5 und 1,5 mg täglich bei Verhaltensstörung. Aufgrund der unterschiedlichen Indikationsverteilung führt eine Berechnung der Vergleichsgrößen, wie sie die Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses vorsehen, nicht zu einem medizinisch-therapeutisch sinnhaften Vergleich.
- In einer Gegenüberstellung der indikationsunabhängigen Vergleichsgrößen mit den für beide Wirkstoffe gültigen, für die Primärindikation Schizophrenie festgesetzten DDDs beträgt die DDD von Paliperidon ER 6 mg, die vom GBA vorgelegte Vergleichsgröße 5,5. Für Risperidon wurde eine DDD von 5 mg festgelegt; die vom GBA errechnete Vergleichsgröße beträgt hingegen 1,4. Aufgrund des nicht auf eine spezifische Indikation abstellenden Berechnungsmodus der Vergleichsgröße kann daher der Wert von Paliperidon ER nicht sachgerecht abgebildet werden.
- Studiendaten belegen, dass sich die Wirksamkeit von Risperidon in der Schizophrenie bereits bei einer Dosierung von 2 mg/Tag nicht mehr signifikant von einer Placebo-Gabe unterscheidet. Bei einer noch niedrigeren Dosis ist kein therapeutischer Effekt in der Schizophrenietherapie zu erwarten, während sich Paliperidon ER-Dosierungen von 3 und 6 mg/Tag als deutlich wirksam erwiesen haben und eine durchschnittliche Tages-

dosis von 5,5 mg Wirksamkeit erwarten lässt. Bei einem Verhältnis von 1,4 zu 5,5 wird eine therapeutisch unwirksame Risperidon- mit einer therapeutisch wirksamen Paliperidon ER-Dosis gleichgesetzt. Die zur Verfügung stehenden Regeln der Vergleichsgruppenbildung gemäß Entscheidungsgrundlagen des GBA ermöglichen kein Verfahren, dass hier zu einer therapeutisch angemessenen Vergleichsgröße gelangen kann (z. B. indikationsspezifische Vergleichsgrößen). Eine faire Gruppenbildung ist daher nicht möglich.

Bewertung:

- Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenbildungskriterien der definierten Festbetragsgruppe erfüllen. Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Einzelwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen nationalen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten. Das Verfahren hat den Vorteil, dass sämtliche, in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel eines Wirkstoffes der Festbetragsgruppe und deren zugelassene Wirkstärken die Vergleichsgröße bestimmen und eigene Bewertungen des G-BA entbehrlich machen. Somit orientiert sich die Methodik des G-BA streng an der ärztlichen Verordnungspraxis in der Bundesrepublik Deutschland, ist willkürfrei, transparent und nachvollziehbar.
- Der G-BA hat aufgrund methodischer wie rechtlicher Einwände gegen die Vergleichsgröße nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD) ab dem Jahre 2004 die Ermittlung der Vergleichsgröße auf die so genannte verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- oder Gesamtwirkstärke umgestellt.

In der Stellungnahme werden die DDD-Relationen von Paliperidon und Risperidon den Relationen der Vergleichsgrößen dieser Wirkstoffe gegenübergestellt. Die Berechnung der Vergleichsgröße basiert jedoch auf der so genannten verordnungsgewichteten durchschnittlichen Einzelwirkstärke. Diese Methodik basiert nicht zuletzt auf Vorschlägen der

pharmazeutischen Unternehmer. Mit dieser Methodik werden die rechnerisch mittleren Tagesdosen über alle Wirkstärken auf der Basis der realen ärztlichen Verordnungsdaten aller gesetzlich Krankenversicherten ermittelt. Dosisvergleiche (rmTDs oder DDDs) werden nicht unmittelbar zur VG-Bildung verwendet. Das gewählte Verfahren entspricht den Entscheidungsgrundlagen des G-BA vom 19. Juli 2007.

- Der G-BA hat davon auszugehen, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulassen. Die Vergleichsgröße ist eine mathematische Größe, die sich aus den Verordnungsanteilen der Einzelwirkstärken je Wirkstoff sowie den applikationsbezogenen Kenngrößen der Wirkstoffe ermittelt. Indikationsspezifische Vergleichsgrößen sind nicht Gegenstand der Vergleichsgrößenbildung. Die Vergleichsgrößen sind nicht mit rmTDs oder DDDs gleichzusetzen.

4.2.3.4 Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung

Stellungnahme (12):

„Zunächst möchte ich zu den beiden Studien kommen, die wir eingereicht haben. Dabei handelt es sich um die neuen Evidenzen, die wir im letzten Monat ausgewertet haben. Wir sind gerne bereit, auch den vollständigen Studienbericht zur Verfügung zu stellen.“ [...]

„Das Wichtigste, das ich Ihnen mitteilen möchte, sind die neuen Daten: Wir haben neue Daten aus zwei Studien. Eine Studie ist randomisiert und stellt einen Vergleich über zwei Wochen dar. Sie ist zwar nicht so lang, aber das ist das, was wir heute haben.“ [...]

„Maßgeblich möchte ich Ihnen heute – das beginnt auf Folie 9 – die neuen Studiendaten vorstellen: zuerst die Studie PAL-SCH-4013; dabei handelt es sich um ein Janssen-internes Kürzel für solche Studien. Das ist eine doppelblinde, randomisierte, direkte Vergleichsstudie zu Risperidon. Diese sechswöchige Studie wurde zweiarmig durchgeführt. Patienten, die unter Risperdal-

Vorbehandlung unzufriedenstellend behandelt worden waren, wurden auf Paliperidon umgestellt: einmal direkt und einmal mit einer zeitlichen Verzögerung von zwei Wochen. Das gab uns die Möglichkeit, in diesen Zweiwochendaten einen direkten Vergleichsdatensatz von Paliperidon und Risperdal zu generieren.

Ich fasse das Fazit dieser Studie kurz zusammen: Es gibt eine höhere Patientenzufriedenheit unter Paliperidon ER im Vergleich zu Risperdal, die hoch signifikant ist, wie Sie aus den Daten ersehen. Es gibt konsistent weniger Nebenwirkungen und eine bessere Verträglichkeit unter Paliperidon ER im Vergleich zu Risperdal. „Konsistent“ meint, dass diese Studienergebnisse das widerspiegeln, was wir bereits in den anderen vorgelegten Studien gezeigt haben.“

Studie: Protocol No.: R076477-SCH-4013, CR014347 “A blinded-initiation study of medication satisfaction in subjects with schizophrenia treated with paliperidone ER after suboptimal response to oral risperidone”

Bewertung:

Eine Publikation der Studie in einer begutachteten Zeitschrift (Peer-Review) liegt zum Zeitpunkt der Anhörung nicht vor.

Teilnehmer an der Studie waren „mit Risperidon mindestens vier Wochen behandelte Schizophrenie-Patienten mit als suboptimal eingestuftem Ansprechen auf die Risperidon-Therapie“. Das Einschlusskriterium „suboptimales Ansprechen“ wird nur unzureichend konkretisiert: „*subjects had to have an aspect of disease management which could potentially benefit from a change in antipsychotic medication*“ und kann auch in einer „berichteten Unzufriedenheit mit der Medikation“ bestehen. Primärer Endpunkt der Studie ist wiederum ausschließlich die Patientenzufriedenheit, die mittels eines *Medication Satisfaction Questionnaire* (MSQ) erhoben werden. Der MSQ besteht nur aus einem Fragepunkt und wurde in der Studie verbal erhoben. Möglich sind sieben Antwortstufen von 1 „*Extremely Dissatisfied*“ bis 7 „*Extremely Satisfied*“. Der Fragepunkt MSQ entspricht nur einem Unterpunkt des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM), für den MSQ als Einzelfrage liegt keine Validierung vor. Der Endpunkt MSQ ist nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung im Sinn

einer überlegenen Wirksamkeit oder einer Verringerung von Nebenwirkungen von Paliperidon zu belegen.

Die beiden Studienarme unterscheiden sich nur in einem um zwei Wochen verzögerten Therapiebeginn mit Paliperidon. Die Studie war nicht für den Zwischengruppenvergleich von Paliperidon und Risperidon geplant und berechnet. Der Zwischengruppenvergleich von Paliperidon mit Risperidon hat als post-hoc-Subgruppenanalyse daher allenfalls hypothesengenerierenden, aber keine confirmatorischen Aussagewert. Das Studiendesign ist nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung von Paliperidon gegenüber den anderen Gruppenteilnehmern zu belegen. Insbesondere für die vergleichende Bewertung der unerwünschten Therapiewirkungen zwischen Paliperidon und Risperidon erlaubt das Studiendesign keine validen Aussagen.

Aus den eingereichten Unterlagen zur Studie „*A blinded-initiation study of medication satisfaction in subjects with schizophrenia treated with paliperidone ER after suboptimal response to oral risperidone*“ ergeben sich insgesamt keine neuen Hinweise oder Belege auf eine therapeutische Verbesserung von Paliperidon gegenüber den anderen Gruppenteilnehmern.

Stellungnahme (13):

„Die andere Studie ist eine naturalistische Studie. Die Ergebnisse sind konsistent zu den Daten, die wir schon vorgelegt haben und die auf indirekten Vergleichen basieren. Sie zeigen, dass sich Paliperidon ER – Extended Release - pharmakologisch von Risperidon unterscheidet und dass es gegenüber Risperidon klinisch-therapeutische Vorteile insbesondere hinsichtlich der Verträglichkeit sowie der Retentionsraten als Wirksamkeitsindikator aufweist.“ [...]

„Bei der zweiten Studie handelt es sich um eine aktuell laufende Studie. Bei uns wird sie unter dem Akronym PILAR geführt. Dabei handelt es sich um eine pharmakoepidemiologische internationale Längsschnittstudie zur Erfassung von zwölf Monaten vor Behandlung – retrospektiv – und zwölf Monaten Behandlung unter Paliperidon oder anderen oralen Antipsychotika – prospektiv.“

Wir haben aufgrund dieser Anhörung – explizit für das laufende Verfahren – eine Interimsanalyse mit den deutschen Studienpatienten durchführen können. Deswegen sind die Zahlen zwar noch nicht ganz in der Größenordnung, die die Endstudie vorsieht, aber dennoch aussagekräftig.

Das Fazit dieser Studie lautet: Es gibt robuste Ergebnisse hinsichtlich verminderter Abbruchraten unter Paliperidon ER und der Verweildauer auf der Therapie. Das Maß ist die Zeit bis zum Behandlungsabbruch unter Paliperidon im Vergleich zu Risperidon und anderen oralen Neuroleptika.“

Studie: PAL-SCH-4015 – “Pharmacoepidemiologic International Longitudinal Antipsychotic Registry (PILAR)”

Bewertung:

Eine Publikation der Studie liegt nicht vor. Es handelt sich um einen Interimsreport einer nicht-interventionellen, nicht-verblindeten Beobachtung des Verordnungsverhaltens (Anwendungsbeobachtung).

Die Patientenpopulation ist nicht repräsentativ. Während das Protokoll von PILAR die Studienpopulation wirkstoffunabhängig beschreibt: „*Patients who have switched to or started on a new oral antipsychotic treatment (either atypical or conventional)*“, lagen offensichtlich für die an der Anwendungsbeobachtung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte Motive und Anreize vor, die Paliperidon in der Indikationsstellung stark favorisierten. Genauere Angaben zu den medizinischen Kriterien der Verordner für den Wechsel der Medikation liegen nicht vor.

Von den insgesamt 619 beobachteten Patienten wurden 481 mit Paliperidon behandelt, aber nur 19 mit Risperidon, 21 mit Olanzapin und 98 mit anderen Antipsychotika. Der Interimsreport führt dazu aus: „*Note that the patient numbers on these two individual antipsychotics in the comparator group are low and do not allow to make solid conclusions at this stage.*“ Vergleichende Aussagen zu klinischen Parametern können aus dieser Anwendungsbeobachtung nicht getroffen werden.

Es handelt sich nicht um eine kontrollierte, vergleichende Studie von Paliperidon mit Risperidon. Die eingereichten Unterlagen zu „PAL-SCH-4015 – *Pharmacoepidemiologic International Longitudinal Antipsychotic Registry (PILAR)*“ sind nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung von Paliperidon zu belegen.

Stellungnahme (14):

- Zusätzliche präklinische und pharmakologische Daten zur Differenzierung von Paliperidon ER und Risperidon

„Auf Folie 6 haben wir die Plasmakonzentrations- und die D2-Rezeptorbindungskurven beider Produkte gegenübergestellt. Sie sehen schon beim ersten Blick auf diese Folie, dass sich die Kurvenverläufe für beide Präparate deutlich voneinander unterscheiden.

Auf der linken Seite sehen Sie die Werte von Risperidon: oben die Plasmakonzentration und unten die korrespondierende D2-Rezeptorbelegung. Sie sehen, dass die D2-Rezeptorbelegung natürlich dem Plasmakonzentrationsverlauf sehr eng anliegend folgt. Das heißt, mit dem Steigen und Sinken der Plasmakonzentrationen kommt es zu entsprechenden Phänomenen bei den D2-Rezeptoren.

Auf der rechten Seite sehen Sie das Gleiche zu Paliperidon ER. Sie sehen, dass die typische Spitzenspiegelkonzentration im Vergleich zum Risperidon fehlt. Dazu passend ist eine sehr konstante D2-Rezeptorbelegung vorhanden. Das führt unter anderem dazu, dass die *Area under the Curve*, also die tatsächliche Substanzbelastung pro Zeiteinheit, von Paliperidon ungefähr halbiert ist.“ [...]

„Ich möchte auf Folie 8 hinweisen, auf der die Rezeptorbindungskinetik von Paliperidon derjenigen von Risperidon gegenübergestellt wird. Es gibt einen molekularen Unterschied beider Substanzen, der dazu führt, dass wir mit Paliperidon ein Präparat vor uns haben, das in einer Reihe von Rezeptoren eine andere Rezeptorkinetik als Risperidon aufweist: nicht nur im Bereich des D2, sondern auch bei 5-HT_{2A}, α_1 und H1.“

Bewertung:

Die eingereichten Unterlagen (Thyssen et al., Rossenu et al., Cleton et al. und Prosser et al.) sind ausnahmslos nicht in Peer-Review-Zeitschriften publiziert, sondern liegen als Poster oder Kongress-Abstracts von Firmenmitarbeitern vor.

Inhalt dieser Unterlagen sind pharmakologische Einzeldaten, die nicht mit klinischen Parametern korreliert werden. Eine Aussage über die klinisch-therapeutische Relevanz der Befunde kann daher aus diesen Unterlagen nicht gezogen werden.

Stellungnahme (15):

- Vorteilhaftigkeit von Paliperidon ER in aktueller *NICE*-Bewertung

„Auf Folie 25 ist die gesundheitsökonomische Auswertung von Paliperidon ER im Kontext von anderen Neuroleptika zu sehen, die vom NICE gemacht wurde. Der rechte untere Quadrant zeigt, dass die neue Therapie der Standardtherapie überlegen und kosteneffektiver ist. Der linke obere Quadrant beschreibt das Gegenteil davon.“

Bei der NICE-Auswertung befindet sich Paliperidon eher im kosteneffektiveren Quadranten als im anderen. Das ist eine unabhängige Auswertung. Wenn man 10 Jahre ökonomisch modelliert, sind für die Kosteneffektivität eigentlich nicht die Kosten ausschlaggebend, sondern eher die Hospitalisierungskosten und -ergebnisse sowie die symptomatische Behandlung mit dem Medikament.“

“Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update) National Clinical Practice Guideline Number 82, March 2009”

Bewertung:

Die *National Clinical Practice Guideline* des NICE zur Schizophrenie liegt in der zum März 2009 aktualisierten Version vor. Alle Angaben zu pharmakologischen

Interventionen wurden aktualisiert, das Appraisal des NICE zu den „atypischen“ (Zweitgeneration) Antipsychotika wurde ebenfalls aktualisiert und in die Schizophrenie-Guideline integriert.

Die Angaben der *NICE-Guideline* zur klinischen Evidenz basieren auf umfangreichen und gut dokumentierten Literaturrecherchen. In die Bewertung der klinischen Evidenz der Arzneimitteltherapie der Schizophrenie eingeflossen sind nur hochwertige Studien, in der Regel randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) in Peer-Review-Zeitschriften.

Die Ergebnisse der Bewertung der klinischen Evidenz der Arzneimitteltherapie in der *NICE-Guideline* (Abschnitt 6 der Guideline) zeigen keinen klinisch-signifikanten höheren Nutzen oder eine therapeutische Verbesserung von Paliperidon. Die *NICE-Guideline* kommt im Gegenteil bei der Bewertung der klinischen Evidenz für den Nutzen der unterschiedlichen verfügbaren Antipsychotika (Erst- und Zweitgeneration-Antipsychotika) zum Ergebnis, dass es keinen oder nur einen geringen Unterschied zwischen den untersuchten antipsychotischen Wirkstoffen gibt. In einzelnen, speziellen Therapiesituationen wird ein möglicher, moderater Nutzen der Zweitgenerations-Antipsychotika im Vergleich zu den Erstgenerations-Antipsychotika festgestellt. Insbesondere zu Paliperidon im Vergleich mit anderen Zweitgenerations-Antipsychotika (darunter auch Risperidon) stellt das NICE an keiner Stelle eine Evidenz für einen besseren klinischen Nutzen fest.

Die vom Stellungnehmer aus der *NICE-Guideline* zitierten Passagen entstammen dem Abschnitt 7 der Guideline („*Economic model – cost effectiveness of pharmacological interventions for people with schizophrenia*“), der sich mit der ökonomischen Modellierung der Kosten-Effektivität der Arzneimitteltherapie der Schizophrenie befasst. Ziel war die Ermittlung der relativen Kosteneffektivität der antipsychotischen Wirkstoffe im aktuellen Kostenumfeld des englischen Gesundheitssystems („*The objective of economic modelling was to explore the relative cost effectiveness of antipsychotic medications for people with schizophrenia in the current UK clinical setting, using up-to-date appropriate information on costs and clinical outcomes*“).

Die Ergebnisse ökonomischer Modellierungen sind für die Bewertung von Arzneimitteln zur Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 SGB V kein Kriterium. Die Angaben der *NICE-Guideline* im Abschnitt 7 sind daher die hier anstehende Fragestellung nicht relevant. Darüber hinaus trifft die *NICE-Guideline* in Auswertung der Modellierung die Schlussfolgerung, dass kein Wirkstoff als kosteneffektiver erkannt werden konnte.

Stellungnahme (16):

- Entwicklung einer parenteralen Depotzubereitung von Paliperidon.

„Nur mit Paliperidon konnten wir aus technischen Gründen eine 1- und eine 3-Monats-Depotformulierung entwickeln. Wir haben mit dem CPMP, der EMEA-Behörde, darüber gesprochen. In der Empfehlung vom Juni 2000 für die Entwicklung von Paliperidon-Palmitat – das ist das 9-Hydroxyrisperidon in Depotformulierung – hat uns die CPMP-Behörde gesagt:

“Efficacy cannot be presumed on such data alone and therefore, the CPMP prefers that the efficacy of orally administered 9-hydroxyrisperidone in acute schizophrenia is studied first.”

„Das heißt: Paliperidon oral als Voraussetzung für die Depotentwicklung. Wir haben die OROS-Technologie im Jahr 2002 akquiriert und uns entschieden, Paliperidon ER und Paliperidon-Palmitat gleichzeitig zu entwickeln, wobei sich die Entwicklung der Depotformulierung von Palmitat wegen technischer Probleme um einige Jahre verzögert hat.“

Bewertung:

Parenterale Depotformulierungen mit einer Wirkdauer von ein oder drei Monaten sind nicht Bestandteil der beabsichtigten Festbetragsgruppe. Die beabsichtigte Festbetragsgruppe bezieht sich ausschließlich auf orale Darreichungsformen.

Stellungnahme (17):

➤ Preisaspekte

„Folie 26 zeigt zu Ihrer Information, wie sich die heutige Preisgestaltung für Paliperidon ER darstellt. Sie enthält drei unterschiedliche Arten, Preise zu berechnen. In jeder Berechnung sieht man, dass Paliperidon schon heute kostengünstiger als Zyprexa, Quetiapin, Aripiprazol und Ziprasidon ist.“

Bewertung:

Die Tagestherapiekosten anderer patentgeschützter Antipsychotika sind für die Bildung der Festbetragsgruppe nicht relevant.

4.3 Fazit

Weder im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens noch zur mündlichen Anhörung wurden Belege für eine therapeutische Verbesserung von Paliperidon gegenüber den übrigen Gruppenteilnehmern vorgelegt.

Die Beratungen im Unterausschuss haben ergeben, dass die vorgeschlagene Zusammenfassung der Wirkstoffe sowie die Zuordnung einer Vergleichsgröße, jeweils zu dem Wirkstoff Paliperidon und zu dem Risperidon, sachgerecht sind und den Vorgaben des § 35 SGB V entsprechen. Somit ergibt sich keine Änderung der beabsichtigten Festbetragsgruppenbildung.

Der durch den Unterausschuss konsentierete Beschlussentwurf wurde für die Sitzung des Plenums am 18.06.2009 vorbereitet.