

**Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM)**
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln
E-Mail: poststelle@bfarm.de

DGS e.V.
c/o Center for Clinical Innovation in Addiction Research
gUG (haftungsbeschränkt)
Wiesbadener Str. 43, 70372 Stuttgart
Telefon: +49 711 252 96702

Email: info@dgsuchtmedizin.de
Home: www.dgsuchtmedizin.de

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin zur Zulassung von Diamorphin Tabletten

Die Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin (DGSuchtmedizin) und die AG Diamorphin sprechen sich für die Zulassung von Diamorphin Tabletten aufgrund öffentlichen Interesses aus.

Die DGS und die AG Diamorphin sehen außerdem ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Zulassung von Diamorphin Tabletten.

Rechtliche Grundlage des Ihnen vorliegenden Zulassungsantrags ist das Arzneimittelgesetz (AMG) § 24b (2) a.E., Art. 10 (3). Dem BfArM steht die Möglichkeit offen, nach AMG §28 (3) eine Zulassung mit Auflagen und mit nachfolgender Unbedenklichkeitsstudie (AMG §28, (3b)) zu erteilen.

Hintergrund:

Die diamorphingestützte Behandlung ist in Deutschland seit 2010 zulasten der GKV möglich. Derzeit befinden sich ca. 1.500 Patienten in 14 Behandlungszentren in dieser Behandlungsform. Die Aufnahmebedingungen laut BtmVV adressieren hier bedauerlicherweise immer noch einen Personenkreis, der unter schwerwiegenden körperlichen und psychischen Erkrankungen leidet und einen überwiegenden intravenösen Opioid Konsum nutzt. Die Haltequote ist hoch, so dass sich viele der Patienten seit über 10 Jahren in dieser täglichen Behandlungsform befinden. Nicht wenige Patienten stammen auch noch aus der Zeit der Heroinstudie, so dass dort einige Patienten seit mehr als 20 Jahren in Behandlung sind.

Bei der Behandlung handelt sich um ein hochstrukturiertes Setting, in dem unter Aufsicht im Regelfall zweimal täglich Diamorphin intravenös injiziert wird.

Im klinischen Alltag zeigen sich vor allem folgenden Probleme:

Bei Aufnahme in die Behandlung besteht häufiger schon eine jahrzehntelange Abhängigkeit mit oft desolaten Venenverhältnissen. Regelmäßig beobachten wir im

klinischen Verlauf den Wunsch, nicht mehr intravenös konsumieren zu müssen. Gründe hierfür sind schwierige Venenverhältnisse, die mit dem i.v. Konsum verbundene hohe Stigmatisierung und Wunsch nach Normalität, sowie passagere körperliche Einschränkungen, die ein selbstständiges Injizieren nicht möglich machen.

Um die medizinisch hilfreiche Substanz für die Patienten dennoch verfügbar zu machen, muss in den Ambulanzen regelmäßig in solchen Situationen auf eine off-label-Anwendung ausgewichen werden.

Hierfür steht eine intramuskuläre Injektion und seit Änderung der BtmVV mit Wegfall der Regelung, dass der Arzt nur zur „parenteralen“ Gabe Diamorphin verschreiben darf, auch die orale Gabe (trinken der Injektionslösung) zur Verfügung.

Auch diese Formen sind aus medizinischer und Patientensicht nicht unproblematisch:

- Bei einer bestehenden Blutverdünnung, die häufig vorkommt, da Patienten oftmals Thrombosen durchlitten haben, verbietet sich eine intramuskuläre Gabe wegen des erhöhten Blutungsrisikos. Darüber hinaus ist die intramuskuläre Gabe von hohen Volumina (bis zu 4 ml) der hypertonen Injektionslösung häufig mit Schmerzen und Verhärtungen verbunden. Es handelt sich also gegenüber der intravenösen Injektion um eine Applikationsform, die ein deutlich höheres Schadensrisiko beinhaltet (Infektion, Blutung, Nervenschädigung) analog einer Impfung, mit dem Unterschied, dass hier das Medikament meist täglich injiziert werden muss.
- Weiterhin steht die orale Aufnahme der Injektionslösung zur Verfügung, die für diesen Zweck nicht zugelassen ist und darüber hinaus extrem bitter schmeckt. Dies führt zu einer geringen Akzeptanz bei den Patienten. Der bittere Geschmack hält sich im Mund oftmals noch recht lange. Einige Patienten klagen über Magenreizungen (hypertone Lösung). Für einen äquivalenten Effekt zur intravenösen Gabe wird die doppelte Menge Diamorphin benötigt, was mit höheren Kosten für die Krankenkasse verbunden ist.

In der Schweiz wurden die Tabletten bereits 2010 für die Behandlung zugelassen und zeigt sich als wirksame und effiziente Behandlungsoption im Rahmen der Substitutionstherapie. Hauptargumentation in der Schweiz war es, eine zusätzliche Option für eine schadensärmeren Applikationsform bei schlechten Venenverhältnissen, einer Alternative zur off-label intramuskulären Injektion sowie dem Einsatz bei polymorbiden, älteren Patienten zu haben (*Kormann, Adrian R; Schaub, Michael P (2013). Orales Diacetylmorphin in der heroingestützten Behandlung. Suchtmedizin in Forschung und Praxis, 15(5):280-285.*). Außerdem sollte keine Umstellung auf andere in diesen Fällen weniger wirksame Substitutionsmittel bei einem Settingwechsel in eine Klinik oder in Haft erfolgen. In der Schweiz nutzen bereits mindestens ein Drittel der Patienten ausschließlich Tabletten, ein weiteres Drittel bevorzugt eine Kombination mit der intravenösen Applikation.

Darüber hinaus gibt es deutliche Hinweise, dass die Morphin Bioverfügbarkeit von hochdosierter oraler Diamorphin Einnahme bei bereits Opioid-gewöhnten Konsumenten erheblich höher ist als bei gesunden, nicht abhängigen Menschen. Auch scheint die Bioverfügbarkeit für orales Diamorphin bei Opioid abhängigen

Patienten um fast 40% höher zu sein als für orales Morphin (*Halbsguth U, Rentsch KM, Eich-Höchli D, Diterich I, Fattinger K. Oral diacetylmorphine (heroin) yields greater morphine bioavailability than oral morphine: bioavailability related to dosage and prior opioid exposure. Br J Clin Pharmacol. 2008 Dec;66(6):781-91. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03286.x. PMID: 18945270; PMCID: PMC2675771*).

Begründung:

1. Öffentliches Interesse:

Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin, der AG Diamorphin sowie weiterer Experten aus den Bereichen Suchtmedizin, Psychiatrie und Allgemeinmedizin ist die Bereitstellung von Diamorphin in Tablettenform im öffentlichen Interesse. Zum einen dient eine orale Applikationsform direkt der Verbesserung der aktuell mit Diamorphin behandelten Patienten.

Dies betrifft sowohl die Möglichkeit, eine risikoärmere und weniger schädliche Anwendungsform nutzen zu können und mehr Lebensqualität in der Behandlung zu erreichen, als auch die Probleme der Umstellung auf andere Substitutionsmittel bei Setting Wechsel (Klinik, Haft) zu vermeiden. Zum anderen erreicht die Zulassung von Diamorphin zur i.v.-Anwendung allein nur einen Teil der Patienten und stellt die Behandelnden vor fachlich-therapeutische und ethische Probleme.

Es sollte daher im öffentlichen Interesse sein, mehr Menschen für die Substitution mit Diamorphin zu gewinnen, die Versorgung und Lebensqualität – auch im Sinne der Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit – zu verbessern und die Behandlungsqualität orientiert an internationale Standards zu steigern.

Des Weiteren steht zu erwarten, dass mit dem Ausfall von Opiumernten in Afghanistan ab Ende 2024 der illegale „Heroinmarkt“ in Deutschland „austrocknet“.

In diesem Zusammenhang sehen wir es als unsere Verantwortung, für eine in den USA und Canada bereits deutlich sichtbare „Opioid Krise“ in Deutschland (und Europa) vorbereitet zu sein.

Aus der politisch-ökonomischen Einschätzung der Entwicklung des „Heroinmarktes“ in Deutschland ist aus Sicht der Experten ein öffentliches Interesse abzuleiten, dem bereits heute vermehrten Auftauchen von hochriskanten und stark wirksamen synthetischen Opioiden (Fentanyle, Nitazine) auf dem illegalen Drogenmarkt mit einer Fülle von Maßnahmen zu begegnen, wozu auch die Zulassung weiterer Substitutionsmedikamente, in diesem Fall Diamorphin Tabletten, gehören würde.

2. Risiko-Nutzen-Verhältnis:

Die langjährigen Erfahrungen der Kollegen aus der Schweiz haben gezeigt, dass es sich bei der oralen Applikationsform in Form von Tabletten um eine risikominimierende Alternative zur intravenösen Konsumform handelt. Der Nutzen

überwiegt deutlich die Risiken, die aufgrund langsameren Anflutens deutlich geringer sind als bei einer intravenösen Anwendung. Gegenüber der risikoreicheren intramuskulären off-label Alternative ist der Nutzen als erheblich einzuschätzen.

3. Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es im öffentlichen Interesse liegt, betroffenen Personen eine Darreichungsform anzubieten, die beispielsweise in der Schweiz seit über zehn Jahren zur Verfügung steht und sich bewährt hat.

Zum einen sollen Menschen nicht mehr bei einem Setting Wechsel (Klinik, Haft) auf ein für sie weniger wirksames Medikament (in den meisten Fällen ist das Methadon) umgestellt werden. Zum anderen sollen Menschen, die nicht oder nicht mehr intravenös konsumieren wollen, eine risikoärmere und weniger stigmatisierte Behandlungsalternative nutzen können.

Auch aus ethischer Sicht sollten die Patienten nicht dauerhaft zum intravenösen Konsum gezwungen werden. Schließlich würde für die Behandelnden eine risikoärmere Alternative zu den nicht unproblematischen off-label Anwendungen (intramuskuläre Applikation oder orale Einnahme des i.v.-Substituts) ermöglicht werden.

Stuttgart, den 20.06.24



Datum

Unterschriften