Zusammenfassende Dokumentation

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V

Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bereits bestehender Gruppen

Vom 18. August 2011

Inhaltsverzeichnis

A.	**Tragende Gründe und Beschluss**	**2**
1.	Rechtsgrundlagen	**2**
2.	Eckpunkte der Entscheidung	**2**
3.	Verfahrensablauf	**3**
4.	Beschluss	**5**
5.	Anhang	**12**
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	**12**
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	**13**
B.	**Bewertungsverfahren**	**15**
1.	Bewertungsgrundlagen	**15**
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	**15**
C.	**Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**	**17**
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	**20**
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	**45**
3.	Auswertung der Stellungnahmen	**47**
3.1	Opioide	47
3.2	Methylphenidat	87
3.3	Weitere Wirkstoffe	89

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 129 Abs. 1 a SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss werden neue Gruppen austauschbarer Darreichungsformen in Anlage VII der AM-RL hinzugefügt und einige bereits bestehende Hinweise ergänzt und damit aktualisiert.

Der G-BA legt zur Bezeichnung der Darreichungsformen die „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuch-Kommission (nach European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) in der zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktuellen Fassung zugrunde.

Der Unterausschuss Arzneimittel hatte in seiner Sitzung am 6. Juli 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage VII beschlossen.

Aus der Auswertung der Stellungnahmen haben sich folgende Änderungen am Richtlinienentwurf ergeben:

- Die Gruppe zum Wirkstoff Fentanyl (Tabletten, Lutschtabletten, Sublingualtabletten) wird gestrichen.

- In der Gruppe zum Wirkstoff Hydromorphon (Retardtabletten, Hartkapseln retardiert) wird der Hinweis „Applikationshäufigkeit 2x täglich“ als Klammerzusatz ergänzt.

- In der Gruppe zum Wirkstoff Morphin (Hartkapseln, Brausetabletten, Filmtabletten) wird die Darreichungsform „Brausetabletten“ gestrichen.

- In der Gruppe zum Wirkstoff Morphin (Retardtabletten, Hartkapseln retardiert, Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung) wird die Darreichungs-

form „Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ gestrichen. Darüber hinaus wird in dieser Gruppe der Hinweis „Applikationshäufigkeit 2x täglich“ als Klammerzusatz ergänzt.

- In der Gruppe zum Wirkstoff Tamsulosin wird die Darreichungsform „Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ ergänzt.

- Die Gruppe zu Oxcarbazepin wird gestrichen.

- Die Gruppe zum Wirkstoff Methylphenidat (Tabletten, Hartkapseln) wird gestrichen.

- In Anlage VII werden über der Tabelle folgende einleitende Sätze aufgenommen:
  „Die nach der Liste der Standard Terms des European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) bezeichneten Darreichungsformen sind nach den in dieser Anlage zusammengestellten Hinweisen im Sinne des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V i.V.m. § 4 Abs. 1 d) zweiter Spiegelstrich des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V austauschbar.

  Weitere, in der Anlage nicht aufgeführte Bezeichnungen von Darreichungsformen sind von dieser Regelung erfasst, soweit sie den definitorischen Voraussetzungen der in der Anlage aufgeführten Standard Terms entsprechen.“

Da sich im Richtlinienentwurf bezüglich der korrekten Verwendung der Standard Terms weiterer Änderungsbedarf ergeben hat, der für einige der Gruppen die Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens erfordert, wird mit dem vorliegenden Beschluss nur ein Teil der vorgesehenen Hinweise einer Beschlussfassung zugeführt. Für die übrigen Gruppen wird der G-BA nach erfolgter Beratung einen erneuten Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens fassen.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seinen Sitzungen am 11. März 2010, 11. Mai 2010 und 8. Juni 2010 über Ergänzungen der Anlage VII beraten. Dem

Unterausschuss lagen dazu Vorschläge der Kassenseite sowie Schreiben von pharmazeutischen Unternehmen hinsichtlich möglicher Ergänzungen der Anlage VII vor.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seiner Sitzung am 6. Juli 2010 konsentiert. Der Unterausschuss hat nach § 10 Abs. 1, Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen wurde zunächst in einer vom Unterausschuss beauftragten Arbeitsgruppe beraten. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seinen Sitzungen am 16. Juni 2011 und 13. Juli 2011 über einen Beschlussentwurf beraten und diesen unter verfahrensrechtlicher Trennung der einem erneuten Stellungnahmeverfahren zuzuführenden Inhalte konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. August 2011 die Änderung der AM-RL in Anlage VII beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
18./20./21. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11. März 2010 11. Mai 2010 8. Juni 2010	Beratung über Ergänzungen der Anlage VII
22. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. Juli 2010	Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage VII
AG Entscheidungsgrundlagen (Thema aut idem)	1. April 2011 9. Mai 2011	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und über die Erstellung eines Beschlussentwurfs
34. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	16. Juni 2011	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und das weitere Vorgehen hinsichtlich der Erstellung eines Beschlussentwurfs zur Änderung der Anlage VII AM-RL
36. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	13. Juli 2011	Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs zur Änderung der Anlage VII AM-RL
37. Sitzung des Plenums	18. August 2011	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage VII

4. Beschluss

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V

Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bereits bestehender Gruppen

Vom 18. August 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. August 2011 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. August 2011 (BAnz. S. 3510), wie folgt zu ändern:

I. Die Tabelle in Anlage VII wird wie folgt geändert:

1. Entsprechend der alphabetischen Reihenfolge werden folgende Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen eingefügt:

Wirkstoff	**Wirkstoffbasen im Verhältnis**	**austauschbare Darreichungsformen**
„Amisulprid		Tabletten Filmtabletten“
„Amoxicillin + Clavulansäure		Tabletten Filmtabletten“
„Azathioprin		Tabletten Filmtabletten“

Wirkstoff	**Wirkstoffbasen im Verhältnis**	**austauschbare Darreichungsformen**
„Carvedilol		Tabletten Filmtabletten“
„Estradiol		Tabletten Filmtabletten überzogene Tabletten“
„Gabapentin		Filmtabletten Hartkapseln“
„Hydromorphon		Retardtabletten Hartkapseln, retardiert (Applikationshäufigkeit 2x täglich)“
„Ibuprofen		Suspension zum Einnehmen Sirup“
„Lamotrigin		Tabletten Tablette zur Herstellung einer Suspension zu Einnehmen“
„Levodopa + Benserazid		Tabletten Hartkapseln“
„Metamizol		Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung“
„Mirtazapin		Filmtabletten Schmelztabletten“
„Morphin		Hartkapseln Filmtabletten“
„Morphin		Retardtabletten Hartkapseln, retardiert (Applikationshäufigkeit 2x täglich)“

Wirkstoff	**Wirkstoffbasen im Verhältnis**	**austauschbare Darreichungsformen**
„Ondansetron		Filmtabletten Schmelztabletten“
„Opipramol		Filmtabletten überzogene Tabletten“
„Phenprocoumon		Tabletten Filmtabletten“
„Pravastatin		Tabletten Filmtabletten“
„Sumatriptan		Filmtabletten Tabletten überzogene Tabletten“
„Tamsulosin		Retardtabletten Hartkapseln, retardiert Hartkapsel mit veränderter Wirkstoffreisetzung“
„Theophyllin		Retardtabletten Hartkapseln, retardiert“
„Tiaprid		Tabletten Filmtabletten“
„Trimipramin		Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung“
„Venlafaxin		Tabletten Filmtabletten“

2. Bereits bestehende Gruppen austauschbarer Darreichungsformen werden wie folgt ergänzt:

a) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	**Wirkstoffbasen im Verhältnis**	**austauschbare Darreichungsformen**
Amoxicillin *Amoxicillin-3-Wasser*		Saft Suspension Trockensaft Trockensaft aus Granulat

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“ eingefügt.

b) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	**Wirkstoffbasen im Verhältnis**	**austauschbare Darreichungsformen**
Cefuroxim *Cefuroxim axetil*		Filmtabletten Tabletten

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „überzogene Tabletten“ eingefügt.

c) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	**Wirkstoffbasen im Verhältnis**	**austauschbare Darreichungsformen**
Diclofenac *Diclofenac kalium* *Diclofenac natrium* *Diclofenac-*		Dragees Dragees, magensaftresistent Filmtabletten Kapseln Kapseln, magensaftresistent

Colestyramin		Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets Tabletten Tabletten, dispers Tabletten, magensaftresistent

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „überzogene Tabletten“ eingefügt.

d) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Doxepin		Dragees Filmtabletten Kapseln Tabletten

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „überzogene Tabletten“ eingefügt.

e) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Fenofibrat		Filmtabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung Kapseln Kapseln, mikronisiert Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

		Hartkapseln, mikronisiert

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „Filmtabletten“ eingefügt.

f) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Ibuprofen *Ibuprofen* *Ibuprofen lysin*		Dragees Filmtabletten Kautabletten Tabletten Weichgelatinekapseln Kapseln

werden in Spalte 3 die Darreichungsformen „überzogene Tabletten“ und „Schmelztabletten“ eingefügt.

g) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Verapamil *Verapamil hydrochlorid*		Dragees Filmtabletten Lacktabletten

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „überzogene Tabletten“ eingefügt.

II. Der Tabelle in Anlage VII werden folgende Sätze vorangestellt:

„Die nach der Liste der Standard Terms des European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) bezeichneten Darreichungsformen sind nach den in dieser Anlage zusammengestellten Hinweisen im Sinne des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V i.V.m. § 4 Abs. 1 d) zweiter Spiegelstrich des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V austauschbar.

Weitere, in der Anlage nicht aufgeführte Bezeichnungen von Darreichungsformen sind von dieser Regelung erfasst, soweit sie den definitorischen Voraussetzungen der in der Anlage aufgeführten Standard Terms entsprechen.“

III. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer 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. August 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per Fax: 030 – 275838105

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

Bonn, 24. Oktober 2011
AZ 213 - 21432 - 01

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 18.08.2011
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

1. **Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse:**
   Nummer 10 Antidementiva (Memantin)
2. **Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1 a SGB V:**
   Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bereits bestehender Gruppen

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 18.08.2011 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Tautz

Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Rochusstraße 1: Bushaltestelle Rochusstr./Bundesministerien (636, 637, 638, 800, 845)
Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Heilsbachstraße 18: Bahnhof Bonn-Duisdorf, ca. 5 Min. Fußweg (Bn.-Hbf.: Gleis 5, RB 23 Richtung Euskirchen)

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz Nr. 170 (S. 3980) vom 11.11.2011

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bereits bestehender Gruppen

[1266 A]

Vom 18. August 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. August 2011 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. August 2011 (BAnz. S. 3510), wie folgt zu ändern:

I.

Die Tabelle in Anlage VII wird wie folgt geändert:

1. Entsprechend der alphabetischen Reihenfolge werden folgende Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen eingefügt:

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
„Amisulprid		Tabletten Filmtabletten“
„Amoxicillin + Clavulansäure		Tabletten Filmtabletten“
„Azathioprin		Tabletten Filmtabletten“
„Carvedilol		Tabletten Filmtabletten“
„Estradiol		Tabletten Filmtabletten überzogene Tabletten“
„Gabapentin		Filmtabletten Hartkapseln“
„Hydromorphon		Retardtabletten Hartkapseln, retardiert (Applikationshäufigkeit 2 × täglich)“
„Ibuprofen		Suspension zum Einnehmen Sirup“
„Lamotrigin		Tabletten Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“
„Levodopa + Benserazid		Tabletten Hartkapseln“
„Metamizol		Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung“
„Mirtazapin		Filmtabletten Schmelztabletten“
„Morphin		Hartkapseln Filmtabletten“
„Morphin		Retardtabletten Hartkapseln, retardiert (Applikationshäufigkeit 2 × täglich)“
„Ondansetron		Filmtabletten Schmelztabletten“
„Opipramol		Filmtabletten überzogene Tabletten“
„Phenprocoumon		Tabletten Filmtabletten“
„Pravastatin		Tabletten Filmtabletten“
„Sumatriptan		Filmtabletten Tabletten überzogene Tabletten“
„Tamsulosin		Retardtabletten Hartkapseln, retardiert Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung“
„Theophyllin		Retardtabletten Hartkapseln, retardiert“
„Tiaprid		Tabletten Filmtabletten“
„Trimipramin		Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung“
„Venlafaxin		Tabletten Filmtabletten“

2. Bereits bestehende Gruppen austauschbarer Darreichungsformen werden wie folgt ergänzt:

a) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Amoxicillin *Amoxicillin-3-Wasser*		Saft Suspension Trockensaft Trockensaft aus Granulat

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“ eingefügt.

b) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Cefuroxim *Cefuroxim axetil*		Filmtabletten Tabletten

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „überzogene Tabletten“ eingefügt.

c) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Diclofenac *Diclofenac kalium* *Diclofenac natrium* *Diclofenac-Colestyramin*		Dragees Dragees, magensaftresistent Filmtabletten Kapseln Kapseln, magensaftresistent Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets Tabletten Tabletten, dispers Tabletten, magensaftresistent

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „überzogene Tabletten“ eingefügt.

d) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Doxepin		Dragees Filmtabletten Kapseln Tabletten

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „überzogene Tabletten“ eingefügt.

e) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Fenofibrat		Filmtabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung Kapseln Kapseln, mikronisiert Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreisetzung Hartkapseln, mikronisiert

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „Filmtabletten“ eingefügt.

f) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Ibuprofen *Ibuprofen* *Ibuprofen lysin*		Dragees Filmtabletten Kautabletten Tabletten Weichgelatinekapseln Kapseln

werden in Spalte 3 die Darreichungsformen „überzogene Tabletten“ und „Schmelztabletten“ eingefügt.

g) Zu dem Hinweis

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Verapamil *Verapamil hydrochlorid*		Dragees Filmtabletten Lacktabletten

wird in Spalte 3 die Darreichungsform „überzogene Tabletten“ eingefügt.

II.

Der Tabelle in Anlage VII werden folgende Sätze vorangestellt:

„Die nach der Liste der Standard Terms des European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) bezeichneten Darreichungsformen sind nach den in dieser Anlage zusammengestellten Hinweisen im Sinne des § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 1 d) zweiter Spiegelstrich des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V austauschbar.

Weitere, in der Anlage nicht aufgeführte Bezeichnungen von Darreichungsformen sind von dieser Regelung erfasst, soweit sie den definitorischen Voraussetzungen der in der Anlage aufgeführten Standard Terms entsprechen.“

III.

Die Änderungen treten am Tag nach ihrer 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. August 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 129 Abs. 1 a SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

Dazu wurden Vorschläge von der Kassenseite eingebracht sowie Schreiben pharmazeutischer Unternehmen berücksichtigt.

2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist auf Basis der ihm vorliegenden Unterlagen wie den entsprechenden Fachinformationen und der Auswertung der Stellungnahmen zu der Auffassung gekommen, dass die im Beschluss genannten Gruppen austauschbarer Darreichungsformen therapeutisch vergleichbar sind.

Der G-BA legt zur Bezeichnung der Darreichungsformen die „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuch-Kommission (nach European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) in der zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktuellen Fassung zugrunde.
Zur Klarstellung hinsichtlich weiterer verwendeter Bezeichnungen, wie sie sich zum Teil in der großen deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) oder in älteren Zulassungsunterlagen finden, wird in Anlage VII ein einleitender Satz aufgenommen, dass weitere, in der Anlage nicht aufgeführte Bezeichnungen von Darreichungsformen von der Regelung erfasst sind, soweit sie den definitorischen Voraussetzungen der in der Anlage aufgeführten Standard Terms entsprechen.

Da sich im Richtlinienentwurf bezüglich der korrekten Verwendung der Standard Terms weiterer Änderungsbedarf ergeben hat, der für einige der Gruppen die Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens erfordert, wird mit dem vorliegenden Beschluss nur ein Teil der vorgesehenen Hinweise einer Beschlussfassung zugeführt. Für die übrigen Gruppen wird der G-BA nach erfolgter Beratung einen erneuten Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens fassen.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apotheker-haus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 112 (S. 2610) vom 29.07.2010).

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1642 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 6. Juli 2010

Der Unterausschuss „Arzneimittel" des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 6. Juli 2010 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV, Therapiehinweise, Ergänzung um den Therapiehinweis zu Omalizumab
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII, Aut idem, Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und bereits bestehender Gruppen.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 27. Juli 2010 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

26. August 2010

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. E-Mail zur Anlage IV: therapiehinweise@g-ba.de
2. E-Mail zur Anlage VII: aut-idem@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 6. Juli 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Birgit Hein
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
27. Juli 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

Stellungnahmeverfahren zu der Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VII zu Abschnitt M (§ 40): Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Anlage VII einzuleiten:

- **„Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und bereits bestehender Gruppen"**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

26. August 2010

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

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

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

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 einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel"
Wegelystraße 8
10623 Berlin
aut-idem@g-ba.de

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

B. Hein

i. A. Birgit Hein
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

Muster

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften-artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften-artikel	2	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet-dokument	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
HTA-Doku-ment	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

Stellungnahmeverfahren zum Thema aut idem

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben]

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

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage VII - Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V

Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und bereits bestehender Gruppen

Vom 6. Juli 2010

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

I. Die Anlage VII wird in Spalte 1 und 3 entsprechend der alphabetischen Reihenfolge um die folgenden Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen ergänzt:

Wirkstoff	**austauschbare Darreichungsformen**
Acetylcystein	Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Amisulprid	Tabletten Filmtabletten

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Amoxicillin + Clavulansäure	Tabletten Filmtabletten
Azathioprin	Tabletten Filmtabletten
Azithromycin	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Calciumcarbonat + Colecalciferol	Kautabletten Brausetabletten überzogene Tabletten Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Carbamazepin	Suspension zum Einnehmen Sirup
Carvedilol	Tabletten Filmtabletten
Cefaclor	Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Cefixim	Tabletten Filmtabletten Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Tablette zur Herstellung einer Suspension zu Einnehmen

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Cefixim	Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Cefpodoxim	Suspension zum Einnehmen Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Cefuroxim	Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Clarithromycin	Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Codein	Tropfen zum Einnehmen, Lösung Suspension zum Einnehmen Lösung zum Einnehmen
Diclofenac	Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Diclofenac	Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Brausetabletten Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Eisen(II)sulfat	Filmtabletten Hartkapseln überzogene Tabletten
Eisen(II)sulfat	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Estradiol	Tabletten Filmtabletten überzogene Tabletten
Fentanyl	Tabletten Lutschtabletten Sublingualtabletten
Fluconazol	Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Furosemid	Tabletten Hartkapseln
Gabapentin	Filmtabletten Hartkapseln
Hydromorphon	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert
Ibuprofen	Suspension zum Einnehmen Sirup
Lamotrigin	Tabletten Tablette zur Herstellung einer Suspension zu Einnehmen
Lansoprazol	magensaftresistente Hartkapseln Hartkapseln
Levodopa + Benserazid	Tabletten Hartkapseln
Metamizol	Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Methylphenidat	Tabletten Hartkapseln
Methylphenidat	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert
Mirtazapin	Filmtabletten Schmelztabletten
Morphin	Hartkapseln Brausetabletten Filmtabletten
Morphin	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Morphin	Tropfen zum Einnehmen, Lösung Lösung zum Einnehmen
Ondansetron	Filmtabletten Schmelztabletten
Opipramol	Filmtabletten Überzogene Tabletten
Oxcarbazepin	Tabletten Filmtabletten
Phenprocoumon	Tabletten Filmtabletten
Pravastatin	Tabletten Filmtabletten
Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Suspension zum Einnehmen Sirup

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Sumatriptan	Filmtabletten Tabletten überzogene Tabletten
Tamsulosin	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert
Theophyllin	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert
Tiaprid	Tabletten Filmtabletten
Trimipramin	Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Valproinsäure	Tabletten Filmtabletten magensaftresistente Hartkapseln überzogene Tabletten
Valproinsäure	Retardtabletten Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Valproinsäure	Tropfen zum Einnehmen, Lösung Lösung zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Venlafaxin	Tabletten Filmtabletten

II. Bereits bestehende Gruppen austauschbarer Darreichungsformen werden wie folgt ergänzt:

Wirkstoff	**austauschbare Darreichungsformen**
Amoxicillin	Die bestehende Gruppe Saft Suspension Trockensaft Trockensaft aus Granulat wird ergänzt um Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Cefuroxim	Die bestehende Gruppe Filmtabletten Tabletten wird ergänzt um überzogene Tabletten
Diclofenac	Die bestehende Gruppe Dragees Dragees, magensaftresistent Filmtabletten Kapseln Kapseln, magensaftresistent Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets Tabletten Tabletten, dispers Tabletten, magensaftresistent wird ergänzt um überzogene Tabletten

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Doxepin	Die bestehende Gruppe Dragees Filmtabletten Kapseln Tabletten wird ergänzt um überzogene Tabletten
Fenofibrat	Die bestehende Gruppe Filmtabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung Kapseln Kapseln, mikronisiert Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreisetzung Hartkapseln, mikronisiert wird ergänzt um Filmtabletten
Ibuprofen	Die bestehende Gruppe Dragees Filmtabletten Kautabletten Tabletten Weichgelatinekapseln Kapseln wird ergänzt um überzogene Tabletten Schmelztabletten

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Verapamil	Die bestehende Gruppe Dragees Filmtabletten Lacktabletten wird ergänzt um überzogene Tabletten

III. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 6. Juli 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage VII - Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V

Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und bereits bestehender Gruppen

Vom 6. Juli 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 129 Abs. 1 a SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf werden die bestehenden Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen in Anlage VII der AM-RL ergänzt und damit aktualisiert. Die Ergänzung erfolgt anhand der Kriterien der Versorgungsrelevanz und Marktbedeutung der jeweiligen Wirkstoffe sowie anhand medizinischer und patientenbezogener Aspekte.

Der G-BA legt zur Bezeichnung der Darreichungsformen die „Standard Terms" der Europäischen Arzneibuch-Kommission zugrunde.

Die Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen in Anlage VII der AM-RL werden wie folgt ergänzt:

I. Die Anlage VII wird in Spalte 1 und 3 entsprechend der alphabetischen Reihenfolge um die folgenden Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen ergänzt

Wirkstoff	**austauschbare Darreichungsformen**
Acetylcystein	Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Amisulprid	Tabletten Filmtabletten

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Amoxicillin + Clavulansäure	Tabletten Filmtabletten
Azathioprin	Tabletten Filmtabletten
Azithromycin	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Calciumcarbonat + Colecalciferol	Kautabletten Brausetabletten überzogene Tabletten Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Carbamazepin	Suspension zum Einnehmen Sirup
Carvedilol	Tabletten Filmtabletten
Cefaclor	Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Cefixim	Tabletten Filmtabletten Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Tablette zur Herstellung einer Suspension zu Einnehmen
Cefixim	Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Cefpodoxim	Suspension zum Einnehmen Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Cefuroxim	Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Clarithromycin	Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Codein	Tropfen zum Einnehmen, Lösung Suspension zum Einnehmen Lösung zum Einnehmen
Diclofenac	Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Diclofenac	Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Brausetabletten Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Eisen(II)sulfat	Filmtabletten Hartkapseln überzogene Tabletten
Eisen(II)sulfat	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert
Estradiol	Tabletten Filmtabletten überzogene Tabletten

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Fentanyl	Tabletten Lutschtabletten Sublingualtabletten
Fluconazol	Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Furosemid	Tabletten Hartkapseln
Gabapentin	Filmtabletten Hartkapseln
Hydromorphon	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert
Ibuprofen	Suspension zum Einnehmen Sirup
Lamotrigin	Tabletten Tablette zur Herstellung einer Suspension zu Einnehmen
Lansoprazol	magensaftresistente Hartkapseln Hartkapseln
Levodopa + Benserazid	Tabletten Hartkapseln
Metamizol	Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Methylphenidat	Tabletten Hartkapseln
Methylphenidat	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert

5

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Mirtazapin	Filmtabletten Schmelztabletten
Morphin	Hartkapseln Brausetabletten Filmtabletten
Morphin	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Morphin	Tropfen zum Einnehmen, Lösung Lösung zum Einnehmen
Ondansetron	Filmtabletten Schmelztabletten
Opipramol	Filmtabletten Überzogene Tabletten
Oxcarbazepin	Tabletten Filmtabletten
Phenprocoumon	Tabletten Filmtabletten
Pravastatin	Tabletten Filmtabletten
Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Suspension zum Einnehmen Sirup
Sumatriptan	Filmtabletten Tabletten überzogene Tabletten
Tamsulosin	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert

6

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Theophyllin	Retardtabletten Hartkapseln, retardiert
Tiaprid	Tabletten Filmtabletten
Trimipramin	Lösung zum Einnehmen Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Valproinsäure	Tabletten Filmtabletten magensaftresistente Hartkapseln überzogene Tabletten
Valproinsäure	Retardtabletten Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Valproinsäure	Tropfen zum Einnehmen, Lösung Lösung zum Einnehmen Suspension zum Einnehmen
Venlafaxin	Tabletten Filmtabletten

II. Bereits bestehende Gruppen austauschbarer Darreichungsformen werden wie folgt ergänzt

Wirkstoff	**austauschbare Darreichungsformen**
Amoxicillin	Die bestehende Gruppe Saft Suspension Trockensaft Trockensaft aus Granulat wird ergänzt um Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Ein nehmen
Cefuroxim	Die bestehende Gruppe Filmtabletten Tabletten wird ergänzt um überzogene Tabletten
Diclofenac	Die bestehende Gruppe Dragees Dragees, magensaftresistent Filmtabletten Kapseln Kapseln, magensaftresistent Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets Tabletten Tabletten, dispers Tabletten, magensaftresistent wird ergänzt um überzogene Tabletten

8

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Doxepin	Die bestehende Gruppe Dragees Filmtabletten Kapseln Tabletten wird ergänzt um überzogene Tabletten
Fenofibrat	Die bestehende Gruppe Filmtabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung Kapseln Kapseln, mikronisiert Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreisetzung Hartkapseln, mikronisiert wird ergänzt um Filmtabletten
Ibuprofen	Die bestehende Gruppe Dragees Filmtabletten Kautabletten Tabletten Weichgelatinekapseln Kapseln wird ergänzt um überzogene Tabletten Schmelztabletten

Wirkstoff	austauschbare Darreichungsformen
Verapamil	Die bestehende Gruppe Dragees Filmtabletten Lacktabletten wird ergänzt um überzogene Tabletten

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seinen Sitzungen am 11. März 2010, 11. Mai 2010 und 8. Juni 2010 über Ergänzungen der Anlage VII beraten. Dem Unterausschuss lagen dazu unter anderem auch Schreiben von pharmazeutischen Unternehmen hinsichtlich möglicher Ergänzungen der Anlage VII vor.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seiner Sitzung am 6. Juli 2010 konsentiert. Der Unterausschuss hat nach § 10 Abs. 1, Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

3.1 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
18./20./21. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11. März 2010 11. Mai 2010 8. Juni 2010	Beratung über Ergänzungen der Anlage VII
22. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. Juli 2010	Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage VII

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

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

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

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

3.2 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 6. Juli 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

12

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Desitin Arzneimittel GmbH	11.08.2010
Cephalon GmbH	20.08.2010
Mundipharma Vertriebsgesellschaft mbH & Co.KG	24.08.2010
Shire Deutschland GmbH	24.08.2010
ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände	25.08.2010
Janssen-Cilag GmbH	25.08.2010
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	25.08.2010
Abbott GmbH & Co. KG	26.08.2010
CT Arzneimittel GmbH	26.08.2010
Grünenthal GmbH	26.08.2010
Pro Generika e. V.	26.08.2010

weitere Stellungnahmen:	
Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e. V. (DGS)	26.08.2010

nicht fristgerechter Eingang:	
TAD Pharma GmbH	27.08.2010
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	27.08.2010

ratiopharm GmbH	30.08.2010
Deutsche Schmerzliga	27.08.2010
Dr. Hartmann BVKJ	13.12.2010
AG ADHS e.V.	13.12.2010
zentrales adhs-netz	20.12.2010
AG-NNP e.V.	22.12.2010

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Opioide

3.1.1 Fentanyl und Morphin

Allgemeine Einwände

1. Einwand:

ABDA:

Fentanyl und Morphin weisen nicht nur eine extrem enge therapeutische Breite auf, sondern sind mit besonders hohen Arzneimitteltherapierisiken verbunden, die durch einen generellen Austausch von Arzneiformen mit sehr unterschiedlicher Freisetzungskinetik und Anflutungsgeschwindigkeit, besonders im Rahmen von Rabattverträgen, in unvertretbar hohem Maß erhöht werden. Die Fentanyl-Resorption nach einer Präparateanwendung in der Mundhöhle ist nicht mit einer systemischen Resorption über den Magen-Darm-Trakt gleichzusetzen. Patienten werden durch einen nicht indizierten und in der Regel nicht intendierten Austausch der Darreichungsform unvertretbaren Risiken ausgesetzt.

Das Präparat Actiq® sollte gemäß Zulassung nicht gekaut werden.

Bei Menschen mit schweren bis schwersten Schmerzen, die mit Opioiden behandelt werden müssen, liegen nicht selten erhebliche Schluckbeschwerden vor, sodass ein Austausch von indizierten Sublingual- oder Lutschtabletten durch einfache, peroral einzunehmende Tabletten nicht vertretbar ist. Wir halten die Zuordnung für Morphin-Brausetabletten als austauschbare Darreichungsform zusammen mit Hartkapseln und Filmtabletten aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit daher ebenfalls für nicht vertretbar. Darüber hinaus bleibt unverständlich, warum Tabletten und Brausetabletten bei den nichtsteroidalen Analgetika/Antiphlogistika Acetylsalicylsäure und Ibuprofen (richtigerweise) nicht als austauschbare Darreichungsformen eingestuft werden. Für den Wirkstoff Acetylcystein sind hingegen sehr differenzierte Gruppierungen für austauschbare Darreichungsformen mit unterschiedlicher Freisetzungs- bzw. Pharmakokinetik vorgesehen.

Deutsche Schmerzliga:

Die medikamentöse Einstellung eines Patienten auf eine lebenserträgliche Schmerzlinderung, bedarf in der Praxis großer Sorgfalt und benötigt zeitlich durchaus mehrere Wochen.

Eine Umstellung aus rein wirtschaftlichen Gründen, d.h. bei bisher gut eingestellten Patienten einen Medikamentenwechsel aus Kostengründen, sollte zumindest für die Gruppe der Opioide (hier muss eine besonders sorgfältige Dosierungsanpassung erfolgen) abgelehnt werden.

Die Deutsche Schmerzliga hat zu dieser Umstellungsproblematik bereits 2007 ein umfangreiche und detaillierte Befragung unter den betroffenen Patienten durchgeführt und hierzu ein Gutachten (Querschnittsbefragung) in Auftrag gegeben.

In der Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V. wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass unter anderem Opioid-Analgetika zu den Arzneimittelgruppen gehören, bei denen eine Substitution kritisch sein kann und nur unter besonders sorgfältiger Überwachung erfolgen kann. Diese Sorgfalt sehen wir bei einer aus rein wirtschaftlichen Gründen erfolgten Umstellung nicht gegeben.

Grünenthal GmbH:

Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft hat in der Leitline „Gute Substitutionspraxis“ die Opioid-Analgetika als eine der Arzneistoffgruppen benannt, bei denen eine Substitution kritisch zu sehen ist. Insbesondere Morphin gilt als biopharmazeutisch problematischer Arzneistoff (2).

Bei den Retardformen von Morphin unterscheidet man im Wesentlichen zwischen Single-Unit-Formulierungen (i.d.R. Tabletten), die die gesamte Arzneidosis in einer einzigen Retardeinheit enthalten, und den Multiple-Unit-Formulierungen (i.d.R. Hartkapseln), bei denen der Arzneistoff auf eine große Zahl einzeln retardierter Kügelchen verteilt ist (1). Diese Arzneiformen sind gemäß der Leitinie der Fachgesellschaft nicht untereinander austauschbar.

Vorliegende Untersuchungen (4,5) zeigen, dass bei etwa 80 % der Umstellungen Probleme bezüglich der Wirksamkeit bzw. der Verträglichkeit auftreten. Der Schweregrad der Umstellungsprobleme wird bei 39,3 % als „stark“ und bei 46,2 % als „mittel“ beschrieben. Bei etwa zwei Drittel der von einer Opioid-Substitution Betroffenen (65,4%) kam es zu einer Verschlechterung des zugrunde liegenden Beschwerdebildes. Bei über der Hälfte (54,1 %) der substituierten Patienten war eine Rückumstellung auf das ursprüngliche Ausgangspräparat erforderlich, um die umstellungsbedingten Probleme zu behandeln.

Als bedeutende Kofaktoren, die eine Opioid-Umstellung bei Schmerzpatienten erschweren können, werden 15 Parameter genannt (5), darunter hohe Schmerzintensität, gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, Begleittherapien mit Wirkstoffen aus dem ATC-Bereich N, Kotherapie mit Antidepressiva, Einsatz retardierter Darreichungsformen und eine Behandlungsdauer von 12 Monaten und länger.

Bewertung:

Institut für Qualitätssicherung in Schmerztherapie & Palliativmedizin e.V. Gutachten „Querschnittsbefragung zu den psychosozialen Folgen einer Umstellung von Originalpräparten auf Generika bei chronisch schmerzkranken Menschen im Rahmen einer stabilen/zufrieden stellenden Behandlungssituation“. (2007)

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ (GSP), Entwurf vom 05.03.2002

Zitat 1 Grünenthal GmbH: Bartholomäus J. Mit Pellets, Pumpen und Pflastern. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=34005

Zitat 2: Kojda G; Hafner D. Aut idem - Bedenkenloser Austausch bei problematischen Arzneistoffen und Therapien ? http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982

Zitat 4: Überall MA; Müller-Schwefe GHH. Häufigkeit und Verlauf medizinisch nicht indizierter Umstellungen einer Therapie mit stark wirksamen Opioid-Analgetika aus ärztlicher Sicht – mehr Folgen als vermutet mit zahlreichen Konsequenzen für Patient und Arzt. MMW-Fortschr Med 151 (Suppl 1) 18–23 /2009/

Zitat 5: Überall MA; Müller-Schwefe GHH. Bedeutung patienten- und behandlungsbedingter Kofaktoren für den Verlauf der Substitution einer Therapie mit stark wirksamen Opioid-Analgetika – wann ist eine Substitution möglich, wann besser nicht ? MMW-Fortschr Med 151 (Suppl 1) 24–28 /2009/

Bei dem Produkt, das als Tablette mit dem Wirkstoff Fentanyl angeboten wird, handelt es sich ebenfalls um eine Darreichungsform, die in der Mundhöhle zur Anwendung kommt (Effentora®). Insofern ist der Einwand, dass eine Präparateanwendung in der Mundhöhle nicht mit einer systemischen Gabe über den Magen-Darm-Trakt gleichzusetzen ist, unbegründet. Allerdings wird in der Fachinformation von Effentora® und Abstral® explizit von dem Präparatewechsel ohne ärztliche Begleitung aufgrund der unterschiedlichen Resorptionsquoten der Produkte abgeraten (siehe Bewertung Einwand Nr. 11). Der Hinweis zu Fentanyl im Richtlinienentwurf wird aufgrund der Angaben in den Fachinformationen gestrichen.

Der Einwand, aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit von einer Austauschbarkeit von oralen Arzneiformen (Tabletten, Kapseln, Brausetabletten) abzusehen, wird nicht belegt.

Die angeführten Querschnittsbefragungen sind für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit verschiedener Darreichungsformen methodisch nicht ausreichend und die Auswertung hat ausschließlich explorativen Charakter.

Das Gutachten (Querschnittsbefragung) der Deutschen Schmerzliga bezog sich darüber hinaus ausschließlich auf Produkte mit Wirkstoffen, die in der Beschlussvorlage nicht zur Stellungnahme anstehen (Tilidin mit Naloxon, Oxygesic

mit und ohne Naloxon, Fentanyl Pflaster), ist also insofern zur Bewertung hier nicht geeignet.

Ebenfalls beziehen sich die Ergebnisse der Querschnittsbefragung von Ärzten zu verschiedenen Aspekten der Substitution von stark wirkenden Opioiden zu ca. 90% auf Wirkstoffe und Darreichungsformen, die im vorliegenden Stellungnahmeverfahren nicht bewertet werden und insofern eine sehr begrenzte Aussagekraft besitzen. Die Beurteilung bedeutender Kofaktoren, die eine Opioid-Umstellung erschweren können, obliegt dem verschreibenden Arzt, der in einem solchen Fall den Austausch in der Apotheke unterbinden kann.

Bezüglich der Fachinformationen zu Morphin-Retardpräparaten ist darauf hinzuweisen, dass diese inhaltlich identisch sind und sich auf Basis der bezugnehmenden Zulassung (siehe Einwand 7) keine Unterschiede im Hinblick auf die therapeutische Vergleichbarkeit ergeben.

Grundsätzlich kann jedoch nach fest und flüssig einzunehmenden Darreichungsformen unterschieden werden, sodass in den Hinweisen zu Morphin die Darreichungsformen Brausetabletten und Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung gestrichen werden.

Beschluss:

Der Hinweis zu Fentanyl (Tabletten, Lutschtabletten, Sublingualtabletten) wird gestrichen.

Bei den Hinweisen zu Morphin werden die Darreichungsformen Brausetabletten und Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung gestrichen.

2. Einwand:

Mundipharma Vertriebsgesellschaft mbH & Co. KG

Verzögerte Wirkstoff-Freisetzung

Es gibt vielfältige technologische Möglichkeiten, die Freisetzung eines Wirkstoffes aus einer oralen Darreichungsform zu verzögern. Zu diesen technologischen Möglichkeiten gehören z.B. matrixbasierte Systeme, beschichtungsbasierte Systeme, osmotische Systeme etc.. Viele dieser modernen Techniken liegen – anders als die Wirkstoffe selbst – noch unter Patentschutz und bewirken somit zwischen verschiedenen, formal wirkstoffgleichen Produkten, relevante galenische Unterschiede. Dies kann zu sehr unterschiedlichen therapeutischen Ergebnissen durch verschiedene Einflüsse in der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz führen (am bekanntesten bspw. beim sog. „Alcohol Dose Dumping"), weswegen andere europäische Zulassungsbehörden, z.B. die dänische (7), die generische Substitution in solchen Fällen ausdrücklich ausschließen (8).

Neben einzelnen Behörden beschäftigt sich aktuell auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) mit der „Dose Dumping-Problematik" bei Opioiden der WHO Stufe III. Bei Opioiden mit verzögerter Wirkstofffreisetzung auf Polymethacrylat-Triethylcitrat-Basis ist dieses Phänomen besonders auffällig. Ihnen soll nach der Vorstellung des CHMP die Zulassung entzogen werden. Bei anderen Retardierungsprinzipien soll in der Packungsbeilage vor der Anwendung mit Alkohol gewarnt werden (9). Dazu wurde am 22.7.2010 vom BfArM ein Stufenplanverfahren der Stufe II eingeleitet (10).

Bewertung:

Zitat 7: LAEGEMIDDEL STYRELSEN Danish Medicines Agency. Austausch von OxyContin, Oxyratio und Oxycodon „Hexal", Schreiben der Behörde /2008/

Zitat 8: Schweim H G; Wasem J. Zur Austauschbarkeit von stark wirksamen Analgetika im Rahmen der Aut-idem-Regelung. Pharm.Ztg.;153; S2158-2162 /2008/

Zitat 9: Pharmazeutische zeitung online. Analgetika: Vorsicht bei Opioiden und Alkohol. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=34644&type=4

Zitat 10: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe 2, http://www.bfarm.de/cae/servlet/contentblob/1185786/publicationFile/

92084/opioide-retardiert-anhoerung.pdf;jsessionid=AFB1E41D940B221E74621562569CC981

Das angesprochene Stufenplanverfahren hat zum Ziel, die Gebrauchs- und Fachinformation zu vereinheitlichen und dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand anzupassen. Besondere Beachtung findet in diesem Fall der Einfluss von Alkohol während einer Behandlung mit stark wirksamen retardierten Opioiden. Es erlaubt keine andere Einschätzung der Austauschbarkeit von retardierten Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Morphin.

In den Fachinformationen zu retardierten Morphinpräparaten finden sich keine diesbezüglichen Unterschiede, vielmehr sind die Fachinformationen inhaltlich identisch.

Beschluss:

Keine Änderung

3. Einwand:

Besondere Wirkstoffcharakteristik

Wirkstoffe wie Opioide können sich auch bei nur leicht unterschiedlichen Molekularstrukturen hinsichtlich ihres Bindungsverhaltens an Rezeptoren wesentlich unterscheiden. Da sich Opioid-Rezeptoren auch im Magen-Darm-Bereich befinden, kann dieses unterschiedliche Bindungsverhalten bereits einen Einfluss auf die Absorption haben.

Eine leitlinienkonforme Opioid-Umstellung beginnt zunächst mit 50% der Dosis, mit der der Patient vorher eingestellt war, um schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden, die ansonsten aufgrund individuell unterschiedlicher Rezeptoraffinität der Patienten nicht ausgeschlossen werden könnten (8; 11). Gleichzeitig muss der Patient bei leitlinienkonformer Umstellung ein Akutpräparat erhalten.

Bewertung:

Zitat 11: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002. München: W. Zuckschwerdt. 2002

Zitat 8: siehe Bewertung zu Einwand 2

Die angeführte Literatur stellt eine Leitlinie zur Qualitätssicherung in der Onkologie dar. Die Aussagen zur Umstellung innerhalb der Opiate (Stufe III) beziehen sich auf die Umstellung des Wirkstoffes in dieser Wirkstoffklasse und die Dosiseinstellung und nicht auf Austausch von vergleichbaren Darreichungsformen.

Beschluss:

Keine Änderung

4. Einwand:

Stand des medizinischen Fachwissens und Experten-Konsensus

Selbst bei gleicher Substanz und Substanzmenge unterschiedlicher Präparate bestehen für den Patienten spürbare Unterschiede hinsichtlich Kinetik und Bioverfügbarkeit (12). Die klinische Relevanz dieser Unterschiede wird durch die weltweit erste und einzige Untersuchung zur Auswirkung von Umstellungen von WHO Stufe III-Opioiden an 424 Patienten eindrucksvoll belegt (13).

Im Folgenden entstehen beim Patienten Irritationen, Einnahmefehler und eine abnehmende Compliance.

Nach einer Untersuchung von *Pruszydlo et al* (15) kann es in nicht zu vernachlässigendem Maße bei der Substitution zu medizinische relevanten Unterschieden kommen, die insbesondere multimorbide Patienten verwirren, belasten oder im schlimmsten Fall gefährden können.

Die „Koalition gegen den Schmerz“ fordert daher u.a., Opioide aus der automatischen Austauschpflicht nach § 129 SGB V herauszunehmen (14). Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. (DPhG) hat sich dem insofern angeschlossen, als dass sie empfiehlt, auf eine Substitution von Opioiden der WHO Stufe III zu verzichten, wenn zu befürchten ist, dass sich starke Schmerzen durch den Präparate-Austausch verschlimmern oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen verstärken könnten (16).

Gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) hat die DPhG in einer Verlautbarung festgehalten, dass die Patientencompliance für eine erfolgreiche Arzneimitteltherapie entscheidend ist. Insbesondere bei einer Langzeittherapie sei ein durch die Aut idem-Regelung bedingter häufiger Präparatewechsel kontraproduktiv (18).

Der Deutsche Apothekerverband (DAV) hat sich von Anfang an sehr kritisch mit der Austauschbarkeit von Opioiden befasst und für diese Präparategruppe explizit gegen deren Aufnahme in Rabattverträge gestimmt (19).

Bewertung:

Zitat 12: Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. Expertenkonsensus zur qualitätsgesicherten Opioidversorgung von GKV-versicherten Schmerzpatienten. http://www.schmerz-therapie-deutschland.de/pdf/2008_04_Resolution.pdf

Zitat 13: Überall M; Müller-Schwefe G. Häufigkeit und Verlauf medizinisch nicht indizierter Umstellungen einer Therapie mit stark wirksamen Opioid-Analgetika aus ärztlicher Sicht – Mehr Folgen als vermutet mit zahlreichen Konsequenzen für Patient und Arzt. MMW-Fortschr.Med.; 151 Suppl. Nr 1 S18-23 /2009/

Zitat 14: eugekom (Hrsg.). Anforderungen an eine zukunftsorientierte und fachgerechte Schmerztherapie. Düsseldorf: 2009

Zitat 15: Pruszydlo M G; Quinzler R; Kaltschmidt J; Haefeli W E. Medizinische Probleme und Risiken bei der rabattvertragsgerechten Umstellung von Medikationen in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr. 133; S1423-1428 /2008/

Zitat 16: Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft. Auf individuelle Bedürfnisse abstimmen. Deutsche Apotheker Zeitung; 148; S1216 /2008/

Zitat 18: Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft. Gemeinsame Stellungnahem der DPhG und der DGPT zur Aut-idem-Regelung. http://www.dphg.de/includes/dphg_document.php?id=21

Zitat 19: Deutscher Apotheker Verband. Pharmazeutische Bedenken: Gegen Opioide in Rabattverträgen. Deutsche Apotheker Zeitung; 148; S1214 /2008/

Der angeführte Stand des medizinischen Fachwissens beruht auf der Veröffentlichung der Ergebnisse einer Querschnittsbefragung von Ärzten. Die angeführte Querschnittsbefragung ist für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit verschiedener Darreichungsformen methodisch nicht ausreichend und die Auswertung hat ausschließlich explorativen Charakter.

Die im Weiteren angeführten Literaturstellen äußern sich grundsätzlich zu Problemen bei der Umstellung im Rahmen der aut-idem-Regelung, ohne auf die hier zur Stellungnahme vorliegenden Darreichungsformen und Wirkstoffe einzugehen. Diese sind nicht geeignet, zu einer anderen Bewertung als der Beschlussentwurf vorsieht, zu gelangen.

Beschluss:

Keine Änderung.

5. Einwand:

Wissenschaftliche Untersuchungen und Versorgungsforschungsdaten zur Auswirkung der Rabattverträge

Der Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH) hat am 14. Juli 2010 die Ergebnisse einer bei IMS Health in Auftrag gegebenen Studie zu den Auswirkun-

gen der Rabattverträge auf die Patientengesundheit und den hieraus resultierenden Folgekosten in einer Pressemitteilung veröffentlicht (20).

Eine aktuelle Studie des Instituts für Demoskopie Allensbach, die im Auftrag des BAH durchgeführt wurde, liefert u.a. neue Erkenntnisse zu den Erfahrungen und Einstellungen der Bevölkerung, bezogen auf das Leistungsspektrum der GKV-Arzneimittelversorgung mit besonderer Berücksichtigung der rabattvertragsbedingten Compliance-Problematik (21).

Eine Pilotstudie der Hochschule Fresenius geht der Frage nach, inwieweit es Indizien dafür gibt, dass Rabattverträge zu höheren direkten und indirekten Kosten führen (22).

Bewertung:

Zitat 20: Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. Arzneimittelrabattverträge schaden der Gesundheit und kosten statt zu sparen. http://www.bah-bonn.de/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=uploads/media/PM-RabattvertraegeCompliance-14072010_01.pdf&t=1281182284&hash=f4a7fc6de0765689db63f596fa6802db

Zitat 21: May U; Kötting C; Cheraghi T. Non-Compliance als gesundheitspolitische Nebenwirkung – Demoskopie und Problemanalyse am Beispiel der Rabattverträge. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32572&type=4

Zitat 22: Neises G et al. Machen Rabattverträge krank? http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=31689&type=4

Alle genannten Publikationen beschäftigen sich mit Fragen der compliance bzw. den ökonomischen Auswirkungen von non-compliance, ohne konkret auf die Darreichungsformen und Wirkstoffe der hier vorliegenden Beschlussvorlage einzugehen. Dabei handelt es sich Umfrageergebnisse und Kundenstichproben aus einer Apotheke, die nicht geeignet sind, zu einer abweichenden Bewertung zu gelangen.

Beschluss:

Keine Änderung

6. Einwand:

Haftungsrisiko

Für den Wirkstoff Morphin existieren bereits diverse Rabattverträge. Vor diesem Hintergrund und dem möglichen Beschluss, Retardkapseln, Retardtabletten und Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung als austauschbar zu deklarieren, ist damit zu rechnen, dass Apotheker trotz Verordnung eines bestimmten Morphin-Präparates Alternativpräparate aushändigen müssen, sofern der Arzt den Austausch nicht ausdrücklich durch ein „Aut idem-Kreuz“ ausgeschlossen hat.

Nach einem Urteil des Bundesgerichtshofs vom 17. April 2007, AZ: VI ZR 108/06 zur Aufklärungspflicht eines Arztes im Rahmen der Arzneimitteltherapie muss bei einem Wechsel eines Medikamentes vor der Ersteinnahme vollständig über die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeklärt werden. Sofern der Patient nicht den mit der Umstellung möglicherweise verbundenen Risiken zustimmt, haftet der Arzt für die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (23).

Bewertung:

> **Zitat 23: Bundesgerichtshof. Urteil vom 17. April 2007 – VI ZR 108/06. http://www.agz-rnk.de/agz/download/3/Urteile/BGH_VI_ZR_108_06.pdf**

Die Aufklärungspflichten eines Arztes im Rahmen der Arzneimitteltherapie im Einzelfall lassen die Feststellungen des G-BA auf abstrakt-genereller Ebene zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen grundsätzlich unberührt. Nach dem zitierten Urteil des Bundesgerichtshofes ist ein Patient vor dem ersten Einsatz eines neuen Medikaments über dessen Risiken aufzuklären, sofern sich beim

Einsatz eines Medikaments für den Patienten andere Risiken als bei der bisherigen Medikation ergeben. In seine ärztliche Einschätzung, welches Arzneimittel er verordnet, hat der Vertragsarzt dabei auch die Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 i.V.m. Satz 2 SGB V einzubeziehen.

Entscheidet der Vertragsarzt sich danach gegen den Ausschluss der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel, entspricht es der ärztlichen Aufklärungspflicht, auch über im Einzelfall aus dem Austausch eines Arzneimittels resultierende Risiken aufzuklären. Dies steht der Wertung des G-BA, dass die Darreichungsformen Retardkapseln, Retardtabletten und Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung im Allgemeinen keine therapeutisch relevanten Unterschiede aufweisen, nicht entgegen.

Beschluss:

Keine Änderung

Fertigarzneimittel-bezogene Einwände

7. Einwand:

Mundipharma Vertriebsgesellschaft mbH & Co. KG

MST Mundipharma® und generische Morphine (Retardtabletten und Hartkapseln, retardiert zur zweimal täglichen Gabe)

Bioäquivalenz

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit von MST Mundipharma® und generischen Morphinen liegen verschiedene Vergleichsstudien vor: Die Mitbewerberpräparate Capros®, M-long® Kapseln, M-dolor® und diverse andere generische Anbieter beziehen sich auf die gleiche Zulassung und sind dementsprechend zulassungstechnisch als identisch anzusehen.

Demgegenüber haben z.B. Bourget et al. in einer Single-Dose-Studie mit gesunden Probanden deutliche Unterschiede herausgefunden: So lag die AUC_{0-24} für Capros® bei 104,8, für MST Mundipharma® bei 156,8, was nach den üblichen Berechnungsmethoden einer 66,8%igen Bioverfügbarkeit von Capros® im Vergleich zum Referenzpräparat MST entspricht (4).

Einige nicht publizierte Studien zeigen ähnlich Ergebnisse. Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass MST Mundipharma® und Capros® / M-long® / M-dolor® sich hinsichtlich der Bioverfügbarkeit voneinander unterscheiden. Vgl. dazu auch die Zusammenfassungen von Liefhold und Lindena, 1997 (5) sowie Kobal et al. 1997 (6).

Bewertung:

Zitat 4: Bourget P; Lesne-Hulin A; Quinquis-Desmaris V. Study oft he bioequivalence oft wo comtrolled-release formulations of morphine. Internationa Journal of Clinical Phamacology and Therapeutics; 33 Nr. 11; S588-594 /1995/

Zitat 5: Liefhold J; Lindena G. Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz von retardierten Morphinpräparaten. Krankenhauspharmazie; 18 Nr. 9; S452-453 /1997/

Zitat 6: Kobal G; Lindena G; Liefhold J. Bioverfügbarkeit als Vergleichskriterium für orale retardierte Morphinzubereitungen. Münch. med. Wschr.; 139 Nr. 33/34; S58-60 /1997/

Dem Einwand kann nicht gefolgt werden. Eine andere Beurteilung ergibt sich auch nicht unter dem Gesichtspunkt der Arzneimittelsicherheit. Denn diesem Aspekt wird bereits bei der Prüfung der Bioäquivalenz zweier wirkstoffgleicher Arzneimittel im Zulassungsverfahren eines Generikums Rechnung getragen. Ein generisches Medikament ist dann bioäquivalent, wenn in Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde, dass es diesbezüglich mit dem entsprechenden Originalpräparat vergleichbar ist. Dieses Verfahren garantiert, dass nicht nur der gleiche Wirkstoff verwendet wird, sondern dass generische Medikamente auch tatsächlich die gleiche Wirkung zeigen. Aus der Verkehrsfähigkeit wirkstoffgleicher Arzneimittel kann somit jedenfalls geschlossen werden, dass grundsätzlich therapeutisch relevante Unterschiede nicht bestehen.

Beschluss:

Keine Änderung

8. Einwand:

Konsequenzen in der Versorgung

Ein Wechsel von MST Retardtabletten auf Capros®, M-long® Kapseln bzw. M-dolor® und andere generische Morphine erfordert eine ärztliche Überwachung wie bei einer Neueinstellung und gegebenenfalls eine Dosisanpassung.

Selbst Morphinpräparate, die nach der herkömmlichen Definition als bioäquivalent eingestuft werden könnten, können bei einzelnen Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit unterschiedlich effektiv sein. Das hängt damit zusammen, dass nicht nur die zur Beurteilung der Bioäquivalenz herangezogenen Parameter, sondern auch hierbei nicht erfasste Kriterien, wie $t \cdot C_{max}$ und C_{min} relevant sind.

Auch die Variation der Freisetzung in Abhängigkeit von Mahlzeiten spielt eine Rolle. Bei Morphin liegen Hinweise vor, dass auch im Zeitverlauf eines Dosisintervalls auftretende minimale Blutspiegel den Therapieerfolg maßgeblich beeinflusst, während kurzfristige Spitzenspiegel eher geringe praktische Bedeutung haben.

Auf eine verstärkte Überwachung im Rahmen einer Umstellung kann nur dann verzichten werden, wenn für alle der genannten Parameter Äquivalenz anzunehmen ist, (z.B. Wechsel zwischen MST Retardtabletten und MST Retard-Granulat® bzw. vice versa, jedoch z.B. nicht beim Wechsel zwischen MST Retardtabletten und MST Continus® Retardkapseln). In diesem Zusammenhang möchten wir noch erwähnen, dass bei unseren retardierten Morphinpräparaten für die jeweiligen Wirkstärken eine Dosislinearität besteht.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 7.

Beschluss:

Keine Änderung

9. Einwand:

Pharmazeutische Bedenken

In bestimmten Situationen besteht besonderer Anlass, den Austausch durch ein rabattbegünstigten Arzneimittel auf pharmazeutische Bedenken hin zu überprüfen. Der Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V enthält für solche Konstellationen verschiedene Beispiele, von denen hier einige exemplarisch aufgeführt werden:

1. Problematische Arzneistoffe mit hohem Nebenwirkungspotenzial
    a. z. B. Opioide
2. Problematische Applikationsformen im Austausch
    a. z. B. teilbare vs. nicht teilbare feste Peroralia
3. Gefährdung des Therapieerfolgs oder der Arzneimittelsicherheit
    a. z. B. durch Non-Compliance
    b. z. B. bei älteren Patienten mit Polypharmazie
4. Problematische Erkrankungen
    a. z. B: Herzinsuffizienz / Niereninsuffizienz / maligne Tumorerkrankungen (24).

- Es handelt sich um einen kritischen Arzneistoff aus der Gruppe der Opioide, für die der Gesetzgeber im Rahmen des Betäubungsmittelgesetzes und der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung besondere Bedingungen geschaffen hat.

- Insbesondere ist zu beachten, dass z.B. das Kriterium der Applikationshäufigkeit hier völlig außer Acht gelassen wird. Die Gruppe der Morphin-Retardkapseln beinhaltet sowohl Präparate zur Einmalgabe (MST® Continus; Capros® 1x täglich (zum 1.8.2010 AV gemeldet)), als zur zweimal täglichen Gabe (MST Mundipharma®, Capros®) bestimmt.

- Desweiteren nimmt MST® Retardgranulat im Markt eine Solitärstellung ein. Es gibt kein anderes retardiertes Arzneimittel mit einer Wirkdauer von 12 Stunden mit dem Wirkstoff Morphin-poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonat, also mit der Wirksubstanz Morphin in einer Darreichungsform, die mit Wasser zu einer Suspension aufgeschwemmt oder in Wasser gelöst und dann getrunken werden kann.

  Das Präparat ist so retardiert, dass eine 2 mal tägliche Gabe empfohlen wird. Das Granulat kann auch über die Nahrung eingenommen werden. Zusätzlich ist die Suspension sondengängig (25). Die trinkbare Morphin-Retard-Suspension ermöglicht auch Patienten, die keine Tabletten oder Kapseln schlucken können, die von der WHO primär empfohlene orale Gabe von starken Opioiden. Mit MST Retard-Granulat sind zudem die Vor-

teile eines Retard-Präparates (nur 2x tägliche Applikation, gleichmäßige Wirkspiegel über den Tag) auch für Patienten mit Schluckstörungen gewährleistet.

Die Darreichungsform der Retard-Suspension erleichtert ebenfalls die Einnahme für Kinder.

- Die Risiken für Patienten sind durch Fehlmedikation deutlich ausgeweitet worden (14).

- Hinzu kommt die Problematik, dass viele Schmerzpatienten regelmäßig oder auch unregelmäßig Alkohol trinken. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol kann es bei einigen generischen Morphin-Zubereitungen zu einem unter Umständen lebensgefährlichen „Dose Dumping“ des Wirkstoffes kommen. Die Anzahl dieser Patienten ist nicht zu unterschätzen. Eine Untersuchung bei Opioid-behandelten Schmerzpatienten mit einer unheilbaren Krebserkrankung hat eine Alkoholismus-Rate von 28 % gezeigt (27).

Bewertung:

Zitat 24: Deutscher Apothekerverband e.V. Kommentar zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V

Zitat 26: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Tumorschmerzen.pdf

Zitat 27: Bruera E et al. The Frequency of Alcoholism Among Patients with Pain Due to Terminal Cancer. Journal of Pain and Symptom Management; 10 No. 8; S599-603 /1995/

Zitat 14: siehe Bewertung zu Einwand 4

Der Stellungnehmer verweist hier auf die Möglichkeit gemäß Rahmenvertrag nach § 129 SGB V, pharmazeutische Bedenken anzumelden und demnach kei-

nen Austausch vorzunehmen. Diese Möglichkeit wird durch die hier zur Stellungnahme vorliegende Beschlussvorlage nicht ausgeschlossen.

Dem Einwand wird jedoch bezüglich des Argumentes der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit gefolgt.

Auch kann zwischen fest und flüssig einzunehmenden Darreichungsformen unterschieden werden, sodass in den Hinweisen zu Morphin die Darreichungsformen Brausetabletten und Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung gestrichen werden.

Beschluss:

Zu dem Hinweis zu Morphin-Retardformen wird der Klammerzusatz *(Applikationshäufigkeit 2x täglich)* ergänzt und Granulat mit veränderter Wirkstofffreisetzung gestrichen.

In dem Hinweisen zu Morphin zu den schnell freisetzenden Formen wird die Darreichungsform Brausetablette gestrichen.

10. Einwand:

Hartkapseln / Brausetabletten / Filmtabletten

Sevredol® vom Mundipharma hat insofern eine Alleinstellung im Markt, als dass es als nicht-retardierte Form des Morphins als einziges Präparat als teilbare Filmtablette vorliegt und damit eine individuelle Dosisanpassung (Titration, Durchbruchschmerz) sowie einen aus Kostenträgersicht wirtschaftlichen Einsatz gewährleistet (28). Das Mitbewerberprodukt Capros akut liegt lediglich als nicht teilbare Kapsel vor (29). Brausetabletten sind zwar theoretisch teilbar, eine exakte Dosierung des Wirkstoffs kann dabei jedoch nur abgeschätzt werden, was bei Opioiden aus den o.a. Gründen wiederum eine erhebliche Gefährdung des Patienten bedeutet. Ferner sei darauf hingewiesen, dass die Einnahme von Brausetabletten insbesondere für mobile Patienten wesentlich umständlicher ist als die Einnahme von Tabletten oder Kapseln.

Bewertung:

Laut Fach -und Gebrauchsinformation beträgt die niedrigste Dosierung von Morphin 5-10 mg. Insoweit besteht keine Veranlassung aufgrund fehlender Möglichkeiten zur individuellen Dosisanpassung von der Definition austauschbarer Darreichungsformen abzusehen (niedrigste Stärke Sevredol ® 10 mg, Capros akut ® 5 mg).

Die Verpflichtung zum Austausch gemäß Rahmenvertrag nach § 129 SGB V bezieht sich ausschließlich auf Arzneimittel der gleichen Wirkstärke. Diese ist unabhängig von der Bestimmung austauschbarer Darreichungsformen.

Die Teilbarkeit ist für sich genommen kein Kriterium gegen die Aufnahme eines Hinweises zu austauschbaren Darreichungsformen in Anlage VII. Im Übrigen liegt es in der Verantwortung des Vertragsarztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im Einzelfall bei der Verordnung eines Arzneimittels die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausschließt.

Beschluss:

Keine Änderung

11. Einwand:

Cephalon GmbH:

Nichtaustauschbarkeit von Effentora® (Fentanyl Buccaltabletten), Actiq® (Fentanyl Lutschtabletten) und Abstral® (Fentanyl Sublingualtabletten)

Anwendungsgebiet

1. Fentanyl Buccaltabletten (Effentora®)

   Effentora® ist angezeigt für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.

   (Fachinformation Effentora®, Stand Januar 2010)

2. Fentanyl Lutschtabletten, gepresst mit integriertem Applikator zur Anwendung in der Mundhöhle (Actiq®)

   Actiq® ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Patienten bestimmt, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden als Erhaltungstherapie behandelt werden.

   (Fachinformation Actiq®, Stand Februar 2010)

3. Fentanyl Sublingualtabletten (Abstral®)

   Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Patienten, deren chronische Tumorschmerzen bereits mit Opioiden behandelt werden.

   (Fachinformation Abstral®, Stand März 2010)

Dosierung

In klinischen Studien (8-13) war die wirksame Dosis von Effentora® (Fentanyl Buccaltabletten) bzw. Actiq® (Fentanyl Lutschtabletten) zur Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht anhand der täglichen Opioid-Basistherapie vorhersehbar. Daher müssen Effentora® (Fentanyl Buccaltabletten) und Actiq® (Fentanyl Lutschtabletten) auf die individuell wirksame Dosis auftitriert werden, die eine hinreichende Analgesie bei möglichst geringen Nebenwirkungen bietet (Fachinformation Effentora®, Stand Januar 2010, Fachinformation Actiq®, Stand Februar 2010). Auch bei Abstral® (Fentanyl Sublingualtabletten) muss laut Fachinformation die optimale Dosierung, die adäquate Schmerzlinderung bei akzeptablen Nebenwirkungen ermöglicht, durch eine individuelle aufsteigende Titration ermittelt werden (Fachinformation Abstral®, Stand März 2010).

Pharmakokinetischer Vergleich

Effentora® (Fentanyl Buccaltabletten) im Vergleich zu Actiq® (Fentanyl Lutschtabletten)

Eine randomisierte, offene pharmakokinetische Crossover-Studie (16) wurde mit 29 gesunden, Opioid-naiven Probanden durchgeführt, um die absoluten und relativen Bioverfügbarkeiten der vier Formulierungen 400 µg Effentora®, Fentanyl 400 µg i.v., 800 µg Effentora® (geschluckt) und 800 µg Actiq® zu beurteilen.

Die Fentanylresorptionsrate und –menge wies für Effentora® eine 30% bis 50% höhere Verfügbarkeit auf als für Actiq®.

Bei Effentora® wurden etwa 50% der angewendeten Gesamtdosis rasch über die Wangenschleimhaut (48%) resorbiert und systemisch verfügbar. Die verbleibende Hälfte der Gesamtdosis Effentora® wurde geschluckt und langsam aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Etwa ein Drittel der geschluckten Menge umging die First-Pass-Elimination in Leber und Darm und wurde systemisch verfügbar.

Ein geringerer Anteil der Actiq®-Gesamtdosis wurde über die Wangenschleimhaut resorbiert, wobei etwa 80% der Dosis geschluckt und aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wurden.

Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration für Fentanyl liegt nach der Anwendung von Effentora® (100 µg - 800 µg) zwischen 0,25 ng/ml und 1,59 ng/ml (17) Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration für Fentanyl liegt nach der Anwendung von Actiq® (200 µg - 1600 µg) zwischen 0,39 ng/ml und 2,51 ng/ml (18).

Abstral® (Fentanyl Sublingualtabletten) im Vergleich zu Actiq® (Fentanyl Lutschtabletten) bzw. im Vergleich zu Effentora® (Fentanyl Buccaltabletten)

Es gibt keine Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Abstral® (Fentanyl Sublingualtabletten), sie wird aber auf etwa 70 % geschätzt. Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration für Fentanyl liegt nach der Anwendung von Abstral® (100-800 µg) zwischen 0,2 und 1,3 ng/ml und wird nach 22,5 bis 240 Minuten erreicht.

(Fachinformation Abstral®, Stand März 2010)

Ein Vergleich zwischen der Pharmakokinetik von Abstral® (Fentanyl Sublingualtabletten) und den anderen beiden Arzneimitteln (Effentora® und Actiq®) wurden in klinischen Studien nicht durchgeführt.

Da Effentora® (Fentanyl Buccaltabletten) und Actiq® (Fentanyl Lutschtabletten) über unterschiedliche galenische Formulierungen und folglich über unterschiedliche pharmakokinetische Profile verfügen, darf eine Umstellung von Actiq® auf Effentora® aufgrund unterschiedlicher Resorptionsprofile nicht im Verhältnis 1:1 erfolgen. Ein dosisgleicher Austausch beider Arzneimittel ist daher nicht möglich und würde entweder in einer unzureichenden Analgesie oder einer Überdosierung mit potentiell schwerwiegenden Auswirkungen (veränderter mentaler Zustand, Bewusstlosigkeit, Hypotonie, Atemdepression, Atemnot und Atemstillstand) resultieren. Aufgrund der atemdepressiven Wirkung von Fentanyl könnte eine Überdosierung sogar tödlich enden. Aus diesem Grund wird auf diese Problematik in der Fachinformation von Effentora® (Fentanyl Buccaltabletten) explizit hingewiesen und vor einen 1:1 Austausch von Effentora® (Fentanyl Buccaltabletten) mit anderen oralen fentanylhaltigen Arzneimitteln gewarnt.

(Fachinformation Effentora®, Stand Januar 2010)

Auch laut Fachinformation von Abstral® (Fentanyl Sublingualtabletten) darf die Umstellung von anderen Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fentanyl auf Abstral® aufgrund der unterschiedlichen Resorptionsprofile nicht im Verhältnis 1:1 erfolgen. Bei einem Wechsel von einem anderen fentanylhaltigen Arzneimittel muss eine neue Dosistitration mit Abstral® durchgeführt werden.

(Fachinformation Abstral®, Stand März 2010)

Bewertung:

Vor dem Hintergrund der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen wird dem Einwand zugestimmt.

Beschluss:

Der Hinweis zu Fentanyl wird gestrichen.

3.1.2 Hydromorphon

Allgemeine Einwände

12. Einwand:

Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V.

Retardiertes Hydromorphon liegt einerseits als Kapsel mit Pellets vor, die eine sondengängige Darreichungsform darstellen und auch gemischt mit Nahrung angewandt werden können. Dies ist mit anderen retardierten Darreichungsformen, die als Tablette vorliegen, nicht möglich.

Retardierte Opioide unterscheiden sich trotz gleicher Substanzmenge erheblich in ihrer Freisetzungskinetik. Durch die unterschiedliche Freisetzung treten Überdosierungen sowie End-of-Dose-Pain (Schmerzen bei nicht ausreichend lange hoher Konzentration) auf. Umstellungen bedeuten mithin eine Neueinstellung mit allen damit verbundenen Problemen und Konsequenzen (häufigere Arztbesuche, Verlust der Fahrerlaubnis, Arbeitsunfähigkeit).

Bewertung:

Sollte die Anwendung von Hydromorphon über eine Sonde erfolgen, obliegt es dem behandelnden Arzt im Einzelfall unter Beachtung der individuellen Behandlungssituation den Austausch innerhalb der retardierten Darreichungsformen auszuschließen. Grundsätzlich kann von einer Austauschbarkeit ausgegangen werden.

Beschluss:

Keine Änderung.

13. Einwand:

Mundipharma Vertriebsgesellschaft mbH & Co. KG

Der Stellungnehmer bringt dieselben Argumente vor wie in seiner Stellungnahme zum Wirkstoff Morphin:

- Verzögerte Wirkstoff-Freisetzung
- Besondere Wirkstoffcharakteristik
- Stand des medizinischen Fachwissens und Experten-Konsensus
- Wissenschaftliche Untersuchungen und Versorgungsforschungsdaten zur Auswirkung der Rabattverträge
- Haftungsrisiko

Bewertung:

Siehe Bewertungen zu den Einwänden 2-6

Eine Änderung ergibt sich aufgrund unterschiedlicher Applikationshäufigkeiten (siehe Einwand 14).

Beschluss:

Zu dem Hinweis zu Hydromorphon wird der Klammerzusatz *(Applikationshäufigkeit 2x täglich)* ergänzt.

Fertigarzneimittel-bezogene Einwände

14. Einwand:

Janssen-Cilag GmbH:

Konflikte mit dem Betäubungsmittelrecht

Bei Betäubungsmitteln müssen neben Darreichungsform auch Freisetzungsmenge, Beladungsmenge und Applikationsdauer übereinstimmen.

Der Regelungsvorschlag beinhaltet die Gefahr, dass einzelne Markteilnehmer zu der irrigen Annahme verleitet werden könnten, bei Hydromorphon reiche allein die Übereinstimmung der Darreichungsform aus, um eine Substitution nach § 129 Abs. 1a SGB V vornehmen zu können bzw. zu müssen.

Der Stellungnehmer schlägt vor, die Formulierung in der Anlage VII für den Wirkstoff Hydromorphon (und konsequenterweise für alle dem Betäubungsmittelrecht unterliegenden Wirkstoffe) mit beispielsweise folgendem Hinweis zu versehen:

> "Achtung Betäubungsmittel: Austauschbarkeit nur bei gleicher Wirkdauer, gleicher Freisetzungsrate und gleicher Beladungsmenge der Produkte"

Begründung:

Jurnista wird laut Fachinformation als Retardtablette bezeichnet, basiert aber auf einem „Oralen Osmotischen Retardsystem“ (OROS-Technologie), das sich von herkömmlichen Retard-Tabletten durch seine höhere Komplexität und aktive Steuerung der Arzneimittelfreisetzung unterscheidet. „Orale Osmotische Retardsysteme sind aufgrund ihres einzigartigen Konstruktionsprinzips als aktive energiegesteuerte Arzneimittelpumpen mit herkömmlichen Retard-Tabletten oder Retard-Dragees nicht vergleichbar. Orale Osmotische Retardsysteme stellen eine neue Entwicklungsstufe bei der Konstruktion von Retardsystemen dar.“ (3) Mit Hilfe der Technologie „Orales Osmotisches Retardsystem“ ist es gelungen, in Form von Jurnista ein über 24 Stunden wirksames Hydromorphon-Präparat zu

entwickeln, das sich insbesondere durch konstante und flache Plasmakonzentrationsverläufe von Hydromorphon auszeichnet (4).

Palladon ist laut Fachinformation eine retardierte Hartkapsel, die nicht die Komplexität des „Oralen Osmotischen Retardsystems“ aufweist. Gleiches gilt für die Generika von Palladon, die jeweils Retardtabletten zugelassen sind (z.B. 5). Die Anwendungsdauer von Palladon bzw. seiner Generika beträgt nur 12 Stunden, die Applikationsfrequenz 2xtäglich. (2), (5)

Das Zulassen eines solchen Austausches würde neben erheblichen Sicherheitsproblemen auch einen Konflikt mit den Regelungen des Betäubungsmittelrechts nach sich ziehen. Ein Gefährdungsrisiko besteht im Auftreten einer Atemdepression.

Um dem vorzubauen und um dafür zu sorgen, dass die besonderen Schutzvorschriften des Betäubungsmittelrechts auch eingehalten werden können und nicht durch unzulässige Substitution gemäß § 129 Abs. 1a SGB V konterkariert werden, hat die Bundesopiumstelle als zuständige Bundesbehörde klargestellt und über ihre Homepage den Marktteilnehmer auch bekannt gemacht, dass eine Austauschbarkeit gemäß § 129 Abs. 1a SGB V nicht nur das Vorliegen gleicher oder austauschbarer Darreichungsformen sowie gleicher Beladung und Freisetzungsraten voraussetzt, sondern auch die Wirkdauer übereinstimmen muss (6):

Die vorgeschlagene Ergänzung der Anlage VII birgt die Gefahr in sich, dass die zitierte Aussage der Bundesopiumstelle konterkariert wird. Die Anlage VII der Arzneimittelrichtlinie ist für viele Marktteilnehmer ein Orientierungspunkt. Daher besteht die Gefahr, dass einzelne Marktteilnehmer diese Änderung als Aufforderung missverstehen, nun auch den Austausch von Jurnista und Palladon (bzw. dessen Generika) vorzunehmen.

Bewertung:

Zitat 3: Gröning, R. Stellungnahme zur Notwendigkeit der Etablierung einer neuen Standardbezeichnung „Orales Osmotisches Retardsystem“ in die Arzneimittel-Datenbank der Arzt- und Apothekersoftware. Gutachten vom 27.11.2008, unveröffentlicht

Zitat 4: Hanna M et al. A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. BMC Palliative Care 2008, 7:17

Zitat 6: Bundesopiumstelle, Häufig gestellte Fragen zur Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung und zum Betäubungsmittelgesetz. http://www.bfarm.de/cae/servlet/contentblob/1010476

/publicationFile/91471/FAQsBtMVV.pdf

Dem Einwand wird bezüglich der unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten gefolgt (siehe auch Einwand 9).

Beschluss:

Zu dem Hinweis zu Hydromorphon wird der Klammerzusatz *(Applikationshäufigkeit 2x täglich)* ergänzt.

15. Einwand:

Ergänzende Stellungnahme der Kanzlei Clifford Chance

Betäubungsmittelrechtliche Restriktionen

1.1 Bei einem Austausch von Hydromorphon-Arzneimitteln auf Apothekenebene gem. § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V sind daher neben den bekannten Voraussetzungen (Wirkstoffgleichheit, identische Wirkstärke und Packungsgröße, gleicher Indikationsbereich, gleiche oder austauschbare Darreichungsformen) auch die speziellen betäubungsmittelrechtlichen Restriktionen zu beachten, die für einen Austausch gelten. In Anerkennung des diesbezüglichen Vorrangs des Betäubungsmittelrechts statuiert § 4 Abs. 1 f) des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V in der Fassung vom 7. Dezember 2009, dass ein Austausch durch die Apotheke nur zulässig ist, wenn *"keine einer Ersetzung des verordneten Arzneimittels entgegenstehenden betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften"* eingreifen.

Die Austauschbarkeit von Betäubungsmitteln richtet sich damit nach einem zweistufigen Regime: Auf der einen Seite muss die Substitution betäubungsmittelrechtlich, auf der anderen Seite muss sie sozialrechtlich erlaubt sein (Prinzip der Doppelschranke).

1.2 Die Bundesopiumstelle hat dementsprechend festgehalten, dass im Rahmen der Aut-idem-Regelung unter das Betäubungsmittelrecht fallende Arzneimittel nur dann ausgetauscht werden können, wenn

- die pro Zeiteinheit aus dem System freigesetzte Menge (in-vivo Freisetzungsrate) und die Applikationsdauer und
- die Gesamtmenge an enthaltenem Wirkstoff (deklarierter Wirkstoffgehalt, Beladungsgehalt) identisch sind.

Spezielle Marktsituation bei Arzneimittel mit Hydromorphon

2.1. Bei den verfügbaren Präparaten mit Hydromorphon besitzt nur Jurnista® eine Wirkdauer von 24 Stunden, alle anderen besitzen eine Wirkdauer von 12 Stunden.

Darüber hinaus besitzt Jurnista® bei den im Markt verbreiteten Wirkstärken 4mg, 8mg und 16 mg bedingt durch die längere Wirkdauer im Vergleich zu den anderen Präparaten abweichende Hydromorphon-Beladungsmengen (4, 36 mg; 8, 72 mg; 16, 35 mg).

2.2 Die geplante Änderung der Anlage VII begründet in ihrer jetzigen Form die ernsthafte Gefahr, dass es in der Praxis zukünftig unter Verstoß gegen das Betäubungsmittelrecht vermehrt zu einem Austausch von Jurnista® gegen andere Hydromorphon-Präparate kommen könnte. Zwar betrifft die Anlage VII streng genommen ausschließlich die bei dem Wirkstoff Hydromorphon austauschbaren Darreichungsformen und verhält sich nicht zu den für eine Substitution ansonsten erforderlichen Voraussetzungen. Erfahrungsgemäß orientieren sich indes die Hersteller von Apotheken-Software in erster Linie an der Arzneimittel-Richtlinie und ihren Anlagen. Angesichts der beschriebenen besonderen Marktsituation, bei der Jurnista® das einzige Präparat ist, das wegen seiner Wirkdauer und Beladungsmenge nicht austauschfähig ist, besteht daher ein nicht unerhebliches Risiko, dass die vorgesehene Änderung nach Inkrafttreten dafür sorgen könnte, dass diese Unterschiede übersehen würden.

Lösungsvorschlag

3.1 Aufnahme eines zusätzlichen Hinweises:

„ Achtung Betäubungsmittel: Austauschbarkeit nur bei gleicher Wirkdauer, gleicher Freisetzungsrate und gleicher Beladungsmenge der Produkte“

oder

Allgemeiner Hinweis auf betäubungsmittelrechtliche Vorgaben:

„Achtung Betäubungsmittel: Austauschbarkeit nur bei Nichtentgegenstehen betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften.“

Bewertung:

Siehe Einwand 14

Beschluss:

Zu dem Hinweis zu Hydromorphon wird der Klammerzusatz *(Applikationshäufigkeit 2x täglich)* ergänzt.

16. Einwand:

Mundipharma Vertriebsgesellschaft mbH & Co. KG

Pharmazeutische Bedenken

In bestimmten Situationen besteht besonderer Anlass, den Austausch durch ein rabattbegünstigten Arzneimittel auf pharmazeutische Bedenken hin zu überprüfen. Der Kommentar des DAV zum Rahmenvertrag nach § 129 SGB V enthält für solche Konstellationen verschiedene Beispiele, von denen hier einige exemplarisch aufgeführt werden:

1. Problematische Arzneistoffe mit hohem Nebenwirkungspotenzial
    a. z. B. Opioide
2. Problematische Applikationsformen im Austausch
    a. z. B. teilbare vs. nicht teilbare feste Peroralia
3. Gefährdung des Therapieerfolgs oder der Arzneimittelsicherheit
    a. z. B. durch Non-Compliance
    b. z. B. bei älteren Patienten mit Polypharmazie
4. Problematische Erkrankungen
    a. z. B: Herzinsuffizienz / Niereninsuffizienz / maligne Tumorerkrankungen

- Es handelt sich um einen kritischen Arzneistoff aus der Gruppe der Opioide, für die der Gesetzgeber im Rahmen des Betäubungsmittelgesetzes und der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung besondere Bedingungen geschaffen hat.

- Palladon® retard Retardkapseln sind nicht teilbar. Zusätzlich ist zu beachten, dass das Kriterium der Applikationshäufigkeit hier völlig außer Acht gelassen wird. Die Gruppe der Hydromorphon-Retardtabletten beinhaltet auch ein Präparat zur Einmalgabe (Jurnista®), alle anderen Präparate sind zur zweimal täglichen Gabe bestimmt.

- Die Darreichungsformen der Hydromorphon-Tabletten der Firmen AWD Pharma GmbH & Co. KG, Stada Arzneimittel AG, Ratiopharm GmbH, Winthrop Arzneimittel GmbH, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH und Mylandura GmbH, die als Austausch-Präparate zugelassen werden sollen, unterscheiden sich in Farbe, Form, Größe und Teilbarkeit von Palladon® retard Retardkapseln. Dies mag für die Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit des Fertigarzneimittels keine Bedeutung haben, birgt aber aufgrund der Diversität große Gefahren im Hinblick auf die Compliance und die Arzneimittelsicherheit. Viele der häufig schwerkranken, multimorbiden, älteren Patienten, die gleichzeitig mehrere Arzneimittel einnehmen müssen, orientieren sich primär an Farbe, Form und Größe der Fertigarzneimittel, um Verwechslungen vorzubeugen. Genauso verfährt auch das häufig fachlich unzureichend ausgebildete Pflegepersonal in Altenheimen oder der ambulanten Pflege (20).

- Die Risiken für Patienten sind durch Fehlmedikation deutlich ausgeweitet worden (9)

- Allein in einem Teilbereich der niedergelassenen Praxen können rund 18 % der Palladon®-Patienten als multimorbid mit Polymedikation ausgewiesen werden. (Mediplus-Daten)

- Hinzu kommt die Problematik, dass viele Schmerzpatienten regelmäßig oder auch unregelmäßig Alkohol trinken. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol kann es bei einigen generischen Morphin-Zubereitungen zu einem unter Umständen lebensgefährlichen „Dose Dumping“ des Wirkstoffes kommen. Die Anzahl dieser Patienten ist nicht zu unterschätzen. Eine Untersuchung bei Opioid-behandelten Schmerzpatienten mit einer unheilbaren Krebserkrankung hat eine Alkoholismus-Rate von 28 % gezeigt (21).

Bewertung:

Zitat 20: Kojda G; Hafner D. Bedenkenloser Austausch bei problematischen Arzneistoffen und Therapien? http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&type=4

Zitat 9: eugekom (Hrsg.). Anforderungen an eine zukunftsorientierte und fachgerechte Schmerztherapie. Düsseldorf: 2009

Zitat 21: Bruera E et al. The Frequency of Alcoholism Among Patients with Pain Due to Terminal Cancer. Journal of Pain and Symptom Management Vol. 10 Nr. 8; S599-603 /1995/

Die Einwände wurden in der Bewertung zu Einwand 9 und weiteren vorhergehenden Einwänden bereits bewertet.

Beschluss:

Zu dem Hinweis zu Hydromorphon wird der Klammerzusatz *(Applikationshäufigkeit 2x täglich)* ergänzt.

17. Einwand:

Streufähigkeit

Bei Palladon® retard 4/8/16/24 mg handelt es sich um Hartgelatinekapseln, die den Wirkstoff Hydromorphon in Form retardierter Pellets enthalten. Die Pellets haben einen Filmüberzug, der die Retardierung steuert.

Deshalb können auch Patienten, die vorübergehend oder dauerhaft an Dysphagie leiden, Palladon® retard einnehmen (2). Dazu wird die Hartkapsel ge-

öffnet und der Inhalt, die retardierten Pellets, über weiche Nahrung gestreut und mit dieser eingenommen (1).

Kein anderes retardiertes Hydromorphon Präparat außer Palladon® retard ermöglicht es den Patienten, den Wirkstoff Hydromorphon in kleinen, für den Patienten mit Schluckbeschwerden erträglichen Portionen einzunehmen, ohne vorher durch äußere Einwirkung die konstante retardierte Wirkstofffreisetzung dieses starken Opioides massiv negativ zu beeinflussen.

In einer Liste der Firma Ratiopharma GmbH mit dem Titel „Teilbarkeit und Suspendierbarkeit von Ratiopharm Präparaten“ wird Hydromorphon-Ratiopharm als suspendierbar aufgeführt (3). Diese Aussage ist irreführend, da eine Suspension offensichtlich gar nicht hergestellt werden kann. Der Herstellers weist selbst darauf hin, dass gallertartige Teile bestehen bleiben können. Die Firma macht in dieser Liste weitere Angaben: Um die Zeitdauer des Suspendierens zu verkürzen, kann die Tablette durch ein geeignetes Werkzeug (Messer, Tablettenteiler) in kleine Stücke zerteilt werden und in Wasser „aufgelöst“ werden. Dabei wird weder ist eine konkrete Zeitdauer angegeben, noch eine Minimalgröße der Tablettenstücke beschrieben, die noch eine intakte Retardierung gewährleisten. Bei einem hochpotenten Opioid, das der BtMVV unterliegt, sollten nur eindeutige Angaben gemacht werden (3). Die hier getroffen Aussagen sind für Retardpräparat, dessen Galenik eine präzise und voraussehbare Wirkstofffreisetzung zum Ziel hat, ausgesprochen ungenau. Nach diesen Angaben ist es nicht gegeben, dass die Retardgalenik noch intakt ist. Die Angabe, durch sehr langes Auflösen lassen in Wasser eine Suspendieren herzustellen, ist unverantwortlich und birgt das Risiko, dass der Wirkstoff schon aus der Tablette freigesetzt wird und nach Applikation ohne bzw. mit verminderter Retardierung zu überschießenden Plasmakonzentrationen führt.

Bewertung:

Zitat 1: Houin G. Bioavailability of hydromorphone taken as intact capsule or dispersed microgranules on a soft meal. 12th International Pain Clinic Congress, I-Turin, 4 –7 July 2006

Zitat 2: Clemens K. E. Gutachten zur Streufähigkeit. 2010

Zitat 3: Ratiopharm GmbH. Teilbarkeit und Suspendierbarkeit von ratiopharm Präparaten. Ulm: 2010

Die Argumentation des Stellungnehmers zielt auf die besondere Behandlungssituation von Patienten mit Dysphagie ab, bei denen eine Verabreichung über die Nahrung in Form von retardierten Pellets möglich ist. Die Begründung ist nicht geeignet, grundsätzlich nicht von einer Austauschbarkeit von retardierten Darreichungsformen auszugehen. Es obliegt der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt im Einzelfall unter Berücksichtigung der individuellen Behandlungssituation den Austausch auszuschließen.

Beschluss:

Keine Änderung

18. Einwand:

Sondengängigkeit

Die Verabreichung von Palladon® retard über eine perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde (PEG-Ernährungssonde) ist im Gegensatz zu allen anderen retardierten Hydromorphon-Tabletten ohne Probleme möglich, wenn auch nicht speziell dafür zugelassen. In der Praxis wird die Gabe der Pellets über die Sonde sehr oft durchgeführt und hat sich unter Berücksichtigung detaillierter, von verschiedenen Fachleuten beschriebener und veröffentlichter Voraussetzungen, bewährt (5, 6, 7).

Die Firmen Ratiopharm GmbH und Hexal AG weisen ausdrücklich darauf hin (3, 8), dass ihre Hydromorphon-Präparate nicht sondengängig sind. Die restlichen Anbieter treffen hierzu keinerlei Aussage.

Bewertung:

Siehe Einwand 17.

Beschluss:

Keine Änderung

19. Einwand:

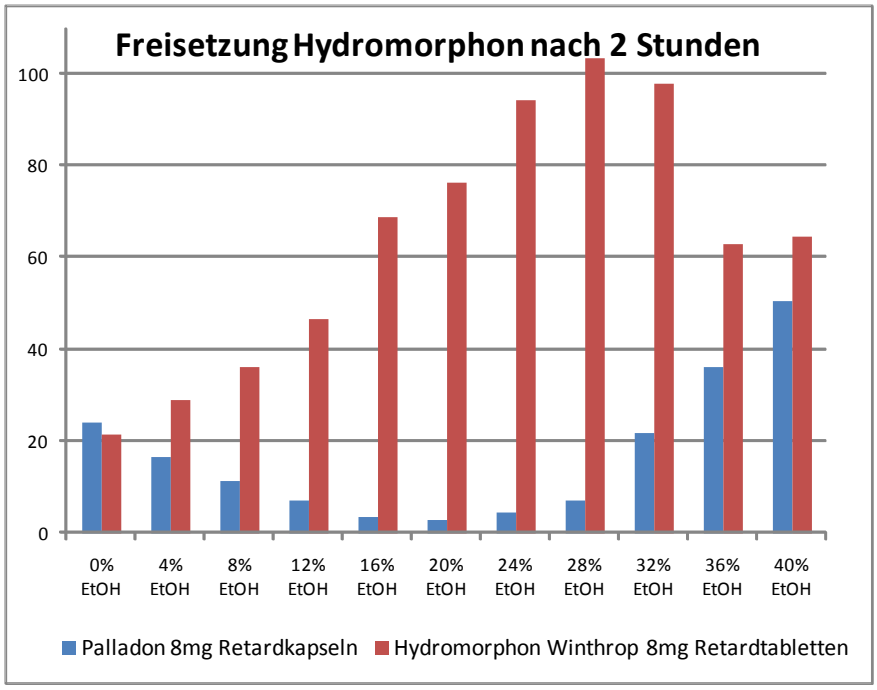
Einfluss von Ethanol auf die Retardformulierung von Hydromorphon-Retardtabletten der Mitbewerber im Vergleich zu Palladon® Retardkapseln

Als "Dose Dumping" wird eine unbeabsichtigte, schnelle Freisetzung einer signifikanten Wirkstoffmenge aus einer retardierten Arzneiform innerhalb kurzer Zeit bezeichnet. Auslöser dieses Effekts können z.B. Nahrungsaufnahme bzw. pH-Wert-Veränderungen in Magen bzw. Dünndarm sowie die Anwesenheit von Alkohol sein. Durch Alkohol bedingte veränderte Freisetzungseigenschaften von Retardtabletten können zu unkontrolliert hohen Plasmaspiegeln führen, die insbesondere bei starken Opioiden gravierende Folgen haben könnten, von Atemdepression bis hin zum Atemstillstand mit letalem Ausgang (Ilias et al. 2009, Schweim 2007)

Mundipharma verfügt als Hersteller des Präparats Palladon® retard Hartkapseln über besonders langjährige und weitreichende Erfahrung zum Einfluss von Alkohol auf das Freisetzungsverhalten von Retardformulierungen von Opioiden. Wir treten daher seit Jahren dafür ein, dass alle Unternehmen im Rahmen der Entwicklung von Arzneimitteln dazu *in vitro*-Untersuchungen durchführen und wenigstens entsprechende Berechnungen (Extrapolationen) vornehmen, welche Auswirkungen das Risiko eines „Dose Dumpings“ *in vivo* nach sich zieht. Diese Daten sollten dann ein Bestandteil des Zulassungsantrages sein.

Auf dieser Basis wurden Untersuchungen des Einflusses von Ethanol auf die Retardformulierungen von Hydromorphon-Retardtabletten verschiedener Hersteller im Vergleich zu Palladon® Retardkapseln beim Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn, in Auftrag gegeben.

Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt repräsentativ am Beispiel der Palladon® 8mg Retardkapseln und der Hydromorphon Winthrop 8mg Retardtabletten. Vergleichbare Ergebnisse liegen für die Hydromorphon 8mg Retardtabletten der AWD Pharma GmbH & Co. KG, Stada Arzneimittel AG, Ratiopharm GmbH, Hexal AG und Aliud Pharma GmbH vor. Nach unserer Kenntnis verfügen diese Präparate über die identische Galenik wie Hydromorphon Winthrop 8mg Retardtabletten.



Die vorliegenden Daten zeigen klar, dass Alkohol die Freisetzung der untersuchten Hydromorphon-Präparate unterschiedlich beeinflusst. Dabei wird bei Palladon® Retard – mit ansteigender Alkoholkonzentration - zuerst ein Absinken der Freisetzung festgestellt. Eine beschleunigte Freisetzung im Vergleich zum Ausgangsniveau kann nur bei den extrem hohen Alkoholkonzentrationen von 36

und 40% beobachtet werden. Palladon® Retard zeigt dabei allerdings keinen “Dose Dumping”-Effekt, sondern die Retardierungsgalenik bleibt intakt. Somit ist dieses Produkt als robust in der Gegenwart von Alkohol zu bezeichnen.

Bei den Hydromorphon-Retardtabletten kann ein wesentlich stärkerer Einfluss von Alkohol auf die Wirkstofffreisetzung beobachtet werden. Besonders gravierend ist die Tatsache, dass bei dem Winthrop Präparat schon bei moderaten Konzentration von 20% Ethanol nach 2 Stunden eine Erhöhung der Wirkstofffreigabe auf ca. 75% (3 fache Erhöhung), bei 24% Ethanol sogar auf ca. 95% stattfindet und somit fast die gesamte im Präparat verfügbare Wirkstoffmenge freigesetzt wird. Erst bei extremen Ethanolkonzentrationen von 36 und 40% kommt es zu einem Absinken der Freisetzung. Daraus kann geschlossen werden, dass beim Präparat Hydromorphon Winthrop® Retardtabletten ein Dose Dumping-Effekt schon bei moderaten Alkoholkonzentrationen auftritt.

Die robuste Galenik von Palladon® 8mg Retardkapseln konnte auch durch weitere Untersuchungen (Walden et al. 2007) belegt werden.

Palladone XL

Mundipharma hat sich bereits in der Vergangenheit sehr kritisch mit der Problematik „Alcohol Dose Dumping“ auseinandergesetzt. 2005 hatte Purdue Pharma L.P., eines der Purdue/ Mundipharma/Napp unabhängigen, assoziierten Unternehmen, in Abstimmung mit der FDA ihr Schmerzmittel „Palladone™ extended release capsules“ in den USA nach kurzfristiger Ausbietung vom Markt genommen.

Bei diesem Produkt handelte es sich um ein Hydromorphon-Präparat mit 24-Stunden-Retardierung, das nur einmal am Tag eingenommen wird. Eine vom Hersteller Purdue Pharma selbst durchgeführte Untersuchung hatte ergeben, dass bei gleichzeitiger Einnahme des amerikanischen Präparates und höherer Konzentrationen von Ethanol die Freisetzung von Hydromorphon aus den Kapseln signifikant beschleunigt wird.

Mit einem möglichen Austausch der Darreichungsformen Hydromorphon-Retardkapseln gegen Hydromorphon-Retardtabletten würde nun in Deutschland eine ähnliche Problematik entstehen.

Wir weisen an dieser Stelle nochmals explizit darauf hin, dass es sich bei Palladon® retard von Mundipharma um ein Präparat handelt, das zweimal täglich eingenommen wird. Es unterscheidet sich grundsätzlich in der Zusammensetzung und im Herstellungsverfahren von dem amerikanischen einmal täglichen Hydromorphon-Präparat. Trotz des gleichen Wirkstoffes (und des ähnlichen Namens) ergeben sich aus der galenischen Zubereitung verschieden retardierte Produkte, deren Freisetzungsverhalten nicht vergleichbar ist.

Aufgrund der Problematik „Alcohol Dose Dumping“ hat auch das BfArM 2007 ein Stufenplanverfahren zur Abwehr von Gefahren durch retardierte Oxycodon-haltige Arzneimittel eingeleitet.

Bewertung:

Ilias, Wilfried; Rebhandl, Erwin. Schmerztherapie mit Opioiden: Alkoholempfindlichkeit von Retard-Galeniken. Österreichische Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Nr. 7/2009

Schweim, Harald G. Die “Alcohol Dose Dumping”-Problematik. Pharm. Ind. 69, Nr. 4, 393 – 394, 2007

Walden, Malcolm; Nicholls, Fiona A., Smith, Kevin J. The Effect of Ethanol on the Release of Opioids from Oral Prolonged-Release Preparations. Drug Development and Industrial Pharmacy, 33:1101 – 1111, 2007

Die vom Stellungnehmer vorgelegten Literaturstellen sind nicht geeignet, die Austauschbarkeit von retardierten Darreichungsformen mit dem Wirkstoff

Hydromorphon grundsätzlich auszuschließen. Die Argumentation bezieht sich in erster Linie auf das sog. dose dumping im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Aufnahme von Alkohol.

In den Fachinformationen der genannten Produkte findet sich folgender Hinweis:

„Die gleichzeitige Anwendung von zentralwirksamen Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika (wie z.B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva und Antihistaminika/Antiemetika und andere Opioide oder Alkohol kann zu einer Verstärkung der dämpfenden Wirkung auf das Zentralnervensystem (z.B. Sedierung und Atemdepression) beider Arzneimittel führen."

Insofern ist dem Umstand, dass bei gleichzeitiger Aufnahme von Alkohol von einer verstärkten Wirkung auszugehen ist, Rechnung getragen. Unterschiede zwischen Palladon und generischen Hydromorphon-Präparaten ergeben sich aus den Fachinformationen nicht.

Es obliegt der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt im Einzelfall unter Berücksichtigung der individuellen Behandlungssituation den Austausch auszuschließen.

Beschluss:

Keine Änderung

3.2 Methylphenidat

Sofort freisetzende Darreichungsformen

1. Einwand:

MEDICE

Die Bildung eines aut idem-Hinweises für die sofort freisetzenden Darreichungsformen ist aufgrund der fehlenden Darreichungsform "Hartkapseln" am Markt nicht sachgerecht.

Begründung:

Die nicht sachgerecht erscheinende Gruppenbildung ist vermutlich der missverständlichen Einordnung des Mitbewerber-Präparats Ritalin® LA geschuldet. Ritalin ® LA ist als "Kapseln" eingemeldet; das Präparat verfügt jedoch eindeutig über eine retardierende Freisetzung.

Bei den verzögert freisetzenden Handelsformen von MEDIKINET® retard (Darreichungsform lt. Lauer-Taxe: "Retard-Kapseln") handelt es sich lt. Fachinformation um "Hartkapseln, retardiert"; die verzögert freisetzenden Handelsformen von Equasym® retard (Darreichungsform lt. Lauer-Taxe: "Retard-Kapseln") und Ritalin ® LA (Darreichungsform lt. Lauer-Taxe: "Kapseln") sind lt. Fachinformation "Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung". Weder die Darreichungsform "Hartkapseln, retardiert" noch die Darreichungsform "Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung" sind aber im Katalog der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) vorgesehen. Die betreffenden Daten der IFA sind Grundlage für alle gebräuchlichen Arzneimittelinformationssysteme (insbesondere auch für die Lauer-Taxe) und somit auch Basis für Substitutionshinweise in der Apotheke. Die Hersteller müssen also für die Einmeldung ihrer Präparate in die Apothekensoftware eine möglichst passgenaue Alternative auswählen: der Logik entsprechend bieten sich hier die "Retard-Kapseln" an.

Bewertung:

Der Einwand ist zutreffend. Bei den schnell freisetzenden Darreichungsformen sind ausschließlich Tabletten auf dem Markt verfügbar sind.

Beschluss:

Die Gruppe zu Methylphenidat (Tabletten, Hartkapseln) wird gestrichen.

Verzögert freisetzende Darreichungsformen

Über die Gruppe zu Methylphenidat, verzögert freisetzende Formen, wird der G-BA erneut beraten.

3.3 Weitere Wirkstoffe

Ondansetron/

Mirtazapin (Austauschbarkeit von Film- und Schmelztabletten)

1. Einwand:

ABDA

Es stellt sich u. a. die Frage, auf welcher wissenschaftlichen Evidenz die Vorschläge für die Austauschbarkeit der Darreichungsformen Film- und Schmelztablette bei den Wirkstoffen Ondansetron und Mirtazapin beruhen. Schmelztabletten werden grundsätzlich ohne Flüssigkeit eingenommen und bringen den Wirkstoff sehr schnell über die Mund- und Zungenschleimhaut zur Absorption. Die Anwendung und pharmakokinetischen Eigenschaften einer Schmelztablette sind nicht mit denen einer Filmtablette vergleichbar. Zudem ist ein Austausch von Schmelztabletten bei bestimmten Patientengruppen (z.B. mit Schluckbeschwerden) mit weiteren Arzneimitteltherapierisiken grundsätzlicher Art verbunden.

Bewertung:

Aus den Fachinformationen (z.B. Zofran®) ergeben sich keine Unterschiede zwischen Filmtabletten und Schmelztabletten bei den pharmakokinetischen Parametern.

Für die orale Anwendung von 8 mg Ondansetron, die sich auf beide Darreichungsformen bezieht, wird für den Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration 1,6 Stunden angegeben und für die Eliminationshalbwertszeit 3 Stunden. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit beträgt für eine 8 mg Tablette 55-60%. Darü-

ber hinaus wird angegeben, dass zwischen Plasmaspiegeln und antiemetischer Wirkung keine direkte Korrelation besteht.

Unter „Art der Anwendung“ sind in der Fachinformation zu Zofran® folgende Informationen zu finden:

> ***Zofran 4 mg Filmtabletten/Zofran 8 mg***
>
> ***Filmtabletten:*** *zum Einnehmen*
>
> ***Zofran 4 mg Zydis Lingual/Zofran 8 mg***
>
> ***Zydis Lingual:*** *zum Einnehmen (auf der*
>
> *Zunge zergehen lassen und hinunterschlucken)*

In der Fachinformation zu Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Schmelztabletten findet sich unter Punkt 4.2 folgender Hinweis:

> *Es stehen auch andere Darreichungsformen von Ondansetron zur Verfügung (z. B. Injektionslösung, Filmtabletten, Sirup, Zäpfchen). Sowohl die Art der Anwendung als auch die Dosierungen sind flexibel auswählbar.*

Auch beim Wirkstoff Mirtazapin sind die Angaben zu den pharmakokinetischen Parametern identisch (z.B. Fachinformation Mirtazapin-ratiopharm® Schmelztabletten / Mirtazapin-ratiopharm Filmtabletten). Im Hinblick auf die Resorption wird bei beiden Darreichungsformen die Wirksubstanz Mirtazapin rasch und gut aufgenommen (Bioverfügbarkeit ca. 50%), maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 2 Stunden errreicht.

Unter Punkt 4.2 heißt es in der Fachinformation zu Mirtazapin-ratiopharm® Schmelztabletten:

> *Die Tabletten müssen eingenommen werden. Die Tablette zerfällt schnell und sollte mit Wasser heruntergeschluckt werden.*

In der Fachinformation zu Mirtazapin-ratiopharm® Filmtabletten heißt es:

> *Die Filmtabletten sind unzerkleinert und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.*

Aus diesen Angaben folgt, dass bei Anwendung einer Schmelztablette der Wirkstoff nicht schneller aufgenommen wird und die Einnahme auch nicht grundsätzlich ohne Flüssigkeit erfolgen sollte.

Zusammenfassend liegt auf Basis der Fachinformationen kein Nachweis dafür vor, dass Ondansetron beziehungsweise Mirtazapin Schmelztabletten und Filmtabletten nicht therapeutisch vergleichbar sind.

Im Übrigen liegt es in der Verantwortung des Vertragsarztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im Einzelfall bei der Verordnung eines Arzneimittels die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausschließt.

Beschluss:

Keine Änderung

Oxcarbazepin

2. Einwand:

DESITIN

Austauschbar sollen sein: „Filmtabletten“, „Tabletten“. In der Lauer-Taxe werden mit Ausnahme von Apydan® extend alle Warenzeichen von OXC als „Filmtabletten“ geführt. Apydan® extend ist dort zwar als „Tablette“ geführt, zulassungstechnisch handelt es sich aber um eine „Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ (BfArM, EDQM, siehe Anhang).

Dies wurde auch vom GKV-Spitzenverband mit Schreiben vom 24. Februar 2010 bestätigt, so dass für Apydan® extend Solitärstatus gemäß §130a Abs. 3b SGB V gilt. Es stellt sich uns die Frage nach welcher Systematik die Bezeichnung „Tabletten“ durch den G-BA gewählt wurde. Obwohl hier eine Inkongruenz zwischen der Lauer-Taxe und den EDQM Standard-Terms besteht, werden in der Auflistung der Änderungen scheinbar Begriffe aus beiden Listen verwendet.

Bliebe der Hinweis zur Austauschbarkeit in der jetzigen Form, besteht die Gefahr, dass Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung gegen schnellfreisetzende Filmtabletten ausgetauscht werden. Sollte der Hinweis lediglich auf die Austauschbarkeit von Apydan® extend zielen, was die aktuelle Marktsituation bei Oxcarbazepin bzw. die Lauer-Einstufung als "Tablette" nahelegt, gehen wir davon aus, dass auf einen Hinweis bei Oxcarbazepin verzichtet werden kann um Missverständnisse bei der Abgabe in der Apotheke zu vermeiden. Die Apotheken sehen in ihren Softwaresystemen zwar "Apydan® extend, Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung" als Artikelbezeichnung, die Darreichungsform hingegen als "Tablette" ("Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung" gibt es nicht in der Lauer-Taxe, nur in den EDQM Standard terms).

Bewertung:

Der Einwand ist zutreffend.

Beschluss:

Die Gruppe zu Oxcarbazepin wird gestrichen.

Clarithromycin

3. Einwand:

entfällt

Die Gruppe wird erneut zur Stellungnahme gestellt.

Tamsulosin

4. Einwand:

Boehringer Ingelheim

Alna® Ocas 0,4 mg Retardtabletten und die generisch verfügbaren Tamsulosin Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Tamsulosin Retardkapseln) sind grundsätzlich nicht austauschbar, da sich die beiden Darreichungsformen durch das jeweils zugrunde liegende Retardierungsprinzip und der darauf beruhenden verschiedenen pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden (siehe beigefügte Fachinformationen, i)).

Alna® Ocas ist eine Retardtablette vom nicht ionischen Gelmatrix-Typ. Diese galenische Formulierung bietet eine gleichmäßige, lang anhaltende Freisetzung von Tamsulosin und führt zu einer Wirkstoffexposition über 24 Stunden mit nur geringen Fluktuationen, die sich patientenseitig in einer besseren Verträglichkeit und verringerten Nebenwirkungen (verminderte orthostatische Dysregulation (ii,iii,iv) äußert. Die Einnahme der Alna®Ocas 0,4 mg Retardtabletten kann im Unterschied zu Tamsulosin Retardkapseln unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen - die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf Geschwindigkeit und Umfang der Resorption - was dem Patienten eine höhere Flexibilität erlaubt, bei gleichzeitig verbesserter Verträglichkeit und verringerten Nebenwirkungen.

Für Alna® Ocas 0,4 mg Retardtabletten wurde ein eigenständiges Entwicklungsprogramm durchgeführt, dass sowohl eine Dosisfindungsstudie als auch eine konfirmatorische Phase III-Studie mit insgesamt 839 Patienten beinhaltete. Diese Studien dienten als Grundlage zur Einreichung der Zulassung von Alna®Ocas 0,4 mg Retardtabletten. Insofern sind Alna® Ocas 0,4 mg Retardtabletten nicht bioäquivalent zu den im Markt verfügbaren Tamsulosin Retardkapseln. Beide Formulierungen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Parameter (v,vi,vii).

Bewertung:

Angaben in den Fachinformationen zu pharmakokinetischen Eigenschaften:

Alna® Ocas® 0,4mg Retardtabletten	**Tamsulosin-ratiopharm 0,4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung**
<u>Dosierung, Art der Anwendung:</u> Eine Retard-Filmtablette täglich. Die Anwendung von Alna Ocas kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.	<u>Dosierung, Art der Anwendung:</u> Eine Hartkapsel täglich nach dem Frühstück oder nach der ersten Mahlzeit des Tages.
<u>Resorption:</u> Diese OCAS Formulierung bietet eine gleichmäßige, langsame Freisetzung von Tamsulosin. Dies führt zu einer adäquaten Wirkstoffexposition über 24 Stunden mit nur geringen Fluktuationen. […] Es werden schätzungsweise etwa 57 % der angewendeten Dosis resorbiert. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit und den Umfang der Resorption […]. Die Pharmakokinetik von Tamsulosin verhält sich linear.	<u>Resorption:</u> Tamsulosin wird rasch resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar. Die Resorption wird durch eine zuvor eingenommene Mahlzeit verlangsamt. Eine gleichmäßige Resorption kann sichergestellt werden, wenn Tamsulosin stets nach dem Frühstück eingenommen wird. Tamsulosin zeigt eine lineare Kinetik.
Nach der Einnahme einer Einzeldosis	

Alna Ocas auf nüchternen Magen werden Plasmaspitzenkonzentrationen nach einer medianen Zeit von 6 Stunden erreicht. Im Steady state, das bis Tag 4 nach Beginn der Mehrfachdosisgabe erreicht wird, werden Plasmaspitzenkonzentrationen sowohl nüchtern als auch postprandial nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die Plasmaspitzenkonzentrationen steigen von 6 ng/ml nach der ersten Dosis auf 11 ng/ml im Steady state an. Infolge der verzögerten Freisetzung von Alna Ocas beträgt der Plasmaspiegel von Tamsulosin im nüchternen und im postprandialen Zustand 40% der Plasmaspitzenkonzentration. Es besteht eine erhebliche Variabilität zwischen den Patienten im Hinblick auf den Plasmaspiegel nach Einzel- und nach Mehrfachdosisapplikation. […] <u>Eliminierung:</u> […] Nach einer Einzeldosis Alna Ocas beträgt die Eliminations-Halbwertzeit von Tamsulosin ca. 19 Stunden und 15 Stunden im Steady state.	Bei Einnahme einer Einzeldosis von Tamsulosin nach einer Hauptmahlzeit werden Plasmaspitzenspiegel nach ca. sechs Stunden erreicht. Im Steady state, das bis Tag 5 nach Beginn der Mehrfachgabe erreicht wird, liegt die maximale Plasmakonzentration etwa 2/3 höher als nach der Einzeldosis. […] Es treten beträchtliche interindividuelle Schwankungen der Tamsulosin-Plasmaspiegel sowohl nach Einfach- als auch Mehrfachdosierungen auf. <u>Eliminierung:</u>

	[…] Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Menschen ca. 10 Stunden (bei Gabe nach einer Mahlzeit) sowie 13 Stunden im Steady-state.

Diese Angaben unterscheiden sich zwar in Teilen, insbesondere bezüglich der Bioverfügbarkeit sowie der Einnahmeempfehlung (Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme). Es findet sich jedoch bei beiden Präparaten auch der Hinweis, dass beträchtliche interindividuelle Schwankungen der Tamsulosin-Plasmaspiegel auftreten, also unabhängig vom jeweils eingenommenen Präparat. Die Applikationshäufigkeit ist identisch.

Es ergibt sich im Ergebnis weder aus den Fachinformationen noch aus den vorgelegten Studien, dass die beiden Darreichungsformen nicht therapeutisch vergleichbar sind. Dies gilt für das zu erreichende Therapieziel als auch auf die vom Stellungnehmer angeführte bessere Verträglichkeit beziehungsweise Verringerung von Nebenwirkungen. Diesbezüglich können aus den vorgelegten Unterlagen keine Unterschiede abgeleitet werden. In Bezug auf die Verringerung von Nebenwirkungen, wie eine verminderte orthostatische Dysregulation, ist festzustellen, dass sich dazu die Angaben in den Fachinformationen nicht unterscheiden. Auch wird unter Punkt 5.1 sowohl in der Fachinformation für Alna Ocas als auch z.B. für Tamsulosin-ratiopharm ausgeführt, dass im Rahmen von Studien keine klinisch relevante Blutdrucksenkung beschrieben wurde.

Die jeweilige Einnahmeempfehlung, die sich zwischen den Präparaten unterscheidet, kann der Gebrauchsinformation des jeweiligen Präparates entnommen werden und ist zu beachten.

Zitat i: Franco-Salinas G; Rosette JJMCH de la; Michel MC Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified-release and oral controlled absorption system formulations. Clin Pharmacokinet 49 (3) , 177 -188 (2010)

Übersichtsartikel zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Tamsulosin-Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung sowie „oral controlled absorption system“ (OCAS)

Zitat ii: Michel MC; Korstanje C; Krauwinkel W; Shear M; Davies J; QUaliel A Comparison of vascular alphal-adrenoceptor antagonism of tamsulosin in oral controlled absorption system (OCAS) and modified release (MR) formulations. Eur Urol 4 (Suppl), 45 -52 (2005)

Es handelt sich um eine dreiarmige Cross-over-Studie zum Vergleich von Tamsulosin Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung und Tamsulosin OCAS an 18 gesunden, männlichen Probanden nach einer Einmaldosis auf nüchternen Magen. Gemessen wurde jeweils für einen Tag die Alpha-1-Rezeptorblockade anhand des diastolischen Blutdrucks und des peripheren Widerstands, darüber hinaus wurden pharmakokinetische Parameter sowie unerwünschte Ereignisse erfasst.

Bei Tamsulosin OCAS war c_{max} niedriger, aber t_{max} ähnlich.

Aussagen zu therapierelevanten Nebenwirkungen sind anhand dieser Studie nicht möglich.

Zitat iii: Michel MC; Korstanje C; Krauwinkel W; Shear M; Davies J; Qualiel A Cardiovascular safety ofthe oral controlled absorption system (OCAS)

formulation of tamsulosin compared to the modified release (MR) formulation. Eur Urol 4 (Suppl), 53 -60 (2005)

Es handelt sich um eine Cross-over-Studie an 40 gesunden Erwachsenen hinsichtlich eines Vergleiches von Tamsulosin Ocas und Tamsulosin Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung hinsichtlich der Wirkung auf das kardiovaskuläre System anhand orthostatischer Stress-Tests nach einer Einmalgabe von Tamsulosin. Darüber hinaus wurden pharmakokinetische Parameter sowie unerwünschte Ereignisse erfasst.

Aussagen zu therapierelevanten Nebenwirkungen sind anhand dieser Studie nicht möglich. Orthostatische Stress-Tests nach einmaliger Gabe des Wirkstoffs sind nicht valide, um die Verringerungen von Nebenwirkungen in einem therapierelevantem Ausmaß zu belegen.

Wie bereits ausgeführt, wird auch in den jeweiligen Fachinformationen ausgeführt, dass im Rahmen von Studien keine klinisch relevante Blutdrucksenkung beschrieben wurde.

Bezüglich der Pharmakokinetik war bei Tamsulosin OCAS c_{max} niedriger, aber t_{max} ähnlich.

Zitat iv: Michel MC; Korstanje C; Krauwinkel W Cardiovascular safety of tamsulosin modified release in the fasted and fed state in elderly healthy subjects Eur Urol 4 (Supp!), 9 -14 (2005)

In dieser Studie sollte der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Ergebnisse orthostatischer Stress-Tests und Vitalparameter bestimmt werden.

Für diese Studie gilt hinsichtlich der Bewertung im Grundsatz dasselbe wie für die vorher genannte.

Die jeweiligen Einnahmeempfehlungen finden sich im Übrigen in den Fach- bzw. Gebrauchsinformationen.

Zitat v: CR; Lorenz J; Moliensen R; Pauthner H; Reis MO; Schulman *cc;* Putten-Slob I van der Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a phase 2b dose-response study. Eur Urol 4 (Suppl), 25 -32 (2005)

Es handelt sich um eine Dosis-Wirkungs-Studie drei verschiedener Wirkstärken von Tamsulosin OCAS mit dem Ziel, die Wirkstärke zu bestimmen, die in einer Phase-III-Studie weiter untersucht werden soll.

Die Studie ist bereits von ihrer Fragestellung her nicht zur Beurteilung der therapeutischen Vergleichbarkeit verschiedener Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Tamsulosin geeignet.

Zitat vi: Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, Holmes S, Malifnez-Sagarra JM, SCal-pa RM, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinalY tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. Eur Urol Suppl 2005;4(2):33-44

Es handelt sich um eine Phase-3a-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit zweier Wirkstärken von Tamsulosin OCAS (0,4 mg / 0,8 mg) im Vergleich gegen Placebo und gegen Tamsulosin 0,4 mg Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Tamsulosin MR). Die Studie war randomisiert, doppel-blind und hatte eine Dauer von 12 Wochen. Eingeschlossen waren 2152 Männer über 45 Jahre mit Symptomen des unteren Harntraktes. Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche Veränderung des Total I-PSS (Total International Prostate Symptom Score).

Die Wirksamkeit von Tamsulosin OCAS 0,4 mg war vergleichbar mit der von Tamsulosin MR 0,4 mg. Bezüglich der unerwünschten Wirkungen wurde das Auftreten von Schwindel untersucht, hier ergaben sich keine Unterschiede. Hinsichtlich anormaler Ejakulationen war eine geringe Tendenz zugunsten von Tamsulosin OCAS 0,4 mg vorhanden.

Es ist jedoch festzustellen, dass die Studie als Überlegenheits-Studie bezüglich des Wirksamkeitsvergleiches von Tamsulosin OCAS 0,8 mg gegen Tamsulosin MR 0,4 mg und bezüglich des Wirksamkeitsvergleiches von Tamsulosin OCAS 0,4 mg und Tamsulosin MR 0,4 mg gegenüber Placebo angelegt war. Sie ist für einen Vergleich der Wirksamkeit von Tamsulosin OCAS 0,4 mg zu Tamsulosin MR 0,4 mg nicht ausreichend gepowert, dasselbe gilt für die unerwünschten Wirkungen.

Zitat vii: Michel MC, Korstanje C, Krauwinkel W, Kuipers M. The pharmacokinetic profile of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS®). Eur Urol Suppl 2005;4(2): 15-24.

Es handelt sich um eine explorative Pharmakokinetik-Studie verschiedener Tamsulosin OCAS Formulierungen.

Zusammenfassend ergeben sich keine Änderungen in Bezug auf das Präparat Alna® Ocas. Jedoch müsste die Darreichungsform „Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ im Beschlussentwurf ergänzt werden. Dies ergibt sich auch aus den beiden beigefügten Fachinformationen sowie aus Einwände 5 und 6.

Beschluss:

„Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ wird ergänzt.

Verwendung der Standard Terms

5. Einwand:

Pro Generika

Übergangsregelungen bei Bezeichnungen aus der Zulassungshistorie

Bei der Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen für Arzneistoffe legt der G-BA die Bezeichnung der Darreichungsformen gem. EU "List of Standard Terms" der EU Arzneibuch Kommission zugrunde. Dabei werden auch die sich aus der Zulassungshistorie stammenden "alten Bezeichnungen" von Darreichungsformen berücksichtigt. Dieses generelle Vorgehen wird grundsätzlich akzeptiert. Die Liste muss allerdings - da wir fehlende Positionen festgestellt haben – Übergangsregelungen einräumen oder Vollständigkeit gewährleisten konform zum "historischen" Zulassungsbescheid (Saft, Trockensaft, Retardkapseln, Granulat, etc) und konform zur Meldemodalität (maximal möglicher "Platz" für die Bezeichnung der Darreichungsform in den handelsüblichen Datenbanken (Lauer).

Wir bitten entweder um die Einräumung von Übergangsfristen oder um Ergänzung / Korrektur z.B. in folgenden Positionen/Wirkstoffen:

1. Cephaclor: Trockensaft (historische Meldemodalität Lauer)

2. Cefixim: Trockensaft (historische Meldemodalität Lauer)

3. Cefuroxim: Trockensaft (historische Meldemodalität Lauer)

4. Clarithromycin: Granulat ("Granulat zur Herstellung einer Lösung/Suspension zum Einnehmen" ist eindeutig nicht praxistauglich = zu lang für die Lauer-Taxe)

5. Ibuprofen: Saft (historische Meldemodalität Lauer)

6. Lansoprazol: Kapseln, magensaftresistent (gem. Zulassungsbescheid)

7. Tamsulosin: (short term) "Retardkapseln" bzw. Hartkapseln mit veränderter

Wirkstofffreisetzung

Begründung:

Die sich ergebenden Unterschiede in der Bezeichnung einer Darreichungsform beruhen nicht auf tatsächlichen Bedenken im Hinblick auf die Austauschbarkeit nach wissenschaftlicher Maßgabe, sondern auf der Historie in der Verwaltungspraxis bei der Ausstellung von Zulassungsbescheiden und den "Meldemodalitäten" der Darreichungsform" (Lauer, Platzgründe in den Datenbankfeldern).

Bisher nicht in die Anlage VII aufgenommene vergleichbare Darreichungsformen müssen so aufgenommen werden, wie sie von der Bezeichnung her auch zugelassen wurden. Gleiches gilt für die Darreichungsformen, wie sie üblicherweise der Lauer Taxe gemeldet werden (Platzgründe, Transparenz beim Apotheker). Sollte eine Aufnahme nicht möglich sein, so ist eine entsprechende Übergangsbestimmung für die regulatorische Ummeldung vorzusehen. Der G-BA ist aufgefordert, deshalb Leitlinien zur praktischen Umsetzung der Anlage VII der Arzneimittelrichtlinien zu entwickeln.

Bewertung:

Hintergrund für die Anwendung der Standard Terms bei Aktualisierungen der Anlage VII ist die einheitliche Bezeichnung der Darreichungsformen für die verschiedenen Fertigarzneimittel, wie sie auch für die Zulassung verwendet werden, und gerade nicht die Aufnahme unterschiedlicher Begriffe oder historischer Meldemodalitäten aus der Lauer-Taxe, die allein auf der Meldung der pharmazeutischen Unternehmen beruht.

Im Übrigen beruht die Zuordnung austauschbarer Fertigarzneimittel nach den Regelungen in Anlage VII AM-RL nicht auf der IFA-Meldung, sondern wird von der ABDATA auf Basis der Angaben in der Fachinformation vorgenommen und in die ABDATA-Darreichungsform-Struktur umgesetzt.

Zur Klarstellung wird jedoch in die Anlage VII eine Erläuterung aufgenommen.

Zu Lansoprazol:

Der geltende Standardterm lautet „magensaftresistente Hartkapsel“.

Zu Tamsulosin:

Bei der Bezeichnung „Retardkapsel“ handelt es sich um den Patient-friendly Term (früher Short Term). Diese werden vom G-BA nicht verwendet. Dem Einwand ist jedoch insofern zu folgen, als dass der Standard Term „Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ ergänzt werden muss.

Beschluss:

In Anlage VII werden über der Tabelle folgende einleitende Sätze aufgenommen:

„Die nach der Liste der Standard Terms des European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) bezeichneten Darreichungsformen sind nach den in dieser Anlage zusammengestellten Hinweisen im Sinne des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V i.V.m. § 4 Abs. 1 d) zweiter Spiegelstrich des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V austauschbar.

Weitere, in der Anlage nicht aufgeführte Bezeichnungen von Darreichungsformen sind von dieser Regelung erfasst, soweit sie den definitorischen Voraussetzungen der in der Anlage aufgeführten Standard Terms entsprechen.“

Zu Tamsulosin wird „Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ ergänzt.

Aufnahme weiterer austauschbarerer Darreichungsformen

6. Einwand:

Pro Generika

Nachfolgende Darreichungsformen halten wir aufgrund von vorliegenden Bioäquivalenzstudien für ebenfalls austauschbar und bitte um deren nachträgliche Aufnahme in den Entwurf vom 6. Juli 2010:

Wirkstoff	**Fehlende austauschbare Darreichungsform**	**Literaturhinweis**
Fluconazol	Hartkapsel	1
Opipramol	Dragees	2
Tamsulosin	Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung, magensaftresistent	3
Valproinsäure	Magensaftresistente Hartkapsel	4

Bewertung:

Fluconazol:

Bei den abgeteilten Darreichungsformen sind lediglich Hartkapseln auf dem Markt verfügbar. Diese sind generell austauschbar. Der Hinweis im vorliegenden Stellungnahmeverfahren bezieht sich auf die flüssigen Darreichungsformen.

Opipramol:

Der Standard Term für Dragee ist überzogene Tablette, der im Beschlussentwurf aufgeführt ist.

Tamsulosin: Es ist zutreffend, dass mehrere Fertigarzneimittel als Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung verfügbar sind.

Valproinsäure:

Die Gruppe wird erneut zur Stellungnahme gestellt.

> **Zitat 1: Richter, W. Bioequivalence of Two Oral Fluconazole Preparations Containing 150 mg Fluconazole Each: Phase I, Bioequivalence Study (Mycosyst - Gedeon Richter Ud. versus Diflucan® - Pfizer). Unpublished study results from CCDRD GmbH, 1999**

Die Literaturstelle liefert keine neuen Erkenntnisse. Es geht um den Vergleich von zwei Präparaten in Kapselform.

> **Zitat 2: Ratiopharm GmbH. Bioverfügbarkeit von Opipramol-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten. Auszug aus den Zulassungsunterlagen zu Opipramol-ratiopharm ® 50 mg (Bioverfügbarkeitsstudie). ratiopharm GmbH, 2003**

Die Literaturstelle liefert keine neuen Erkenntnisse.

Zitat 3: Fachinformation Tamsulosin-ratiopharm® 0,4 mg

Es handelt sich um ein Präparat in der Darreichungsform Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Zitat 4: Ratiopharm GmbH. Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Valproinsäure-ratiopharm® Filmtabletten. ratiopharm GmbH, 1999

Bei Valproinsäure-ratiopharm® handelt es sich nach den Angaben der Fachinformation um eine magensaftresistente Filmtablette. Der geltende Standard Term ist magensaftresistente Tablette.

Beschluss:

Bei der Gruppe zu Tamsulosin wird “Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung” ergänzt.

Aufnahme neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen

Esomeprazol

7. Einwand:

Pro Generika

Wir bitten um die Aufnahme des Wirkstoffs Esomeprazol und seiner Magnesiumsalze in die Liste mit Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen ("Aut-idem-Liste").

Omeprazol ist mit seinen Salzen und in verschiedenen magensaftresistenten Darreichungsformen bereits in der Aut-idem-Liste aufgeführt. Dies führt zu dem Schluss, dass auch die magensaftresistenten Darreichungsformen des Isomers Esomeprazol untereinander austauschbar sind.

Darüber hinaus wurde bei der Zulassung der generischen Präparate Bioäquivalenz mit den derzeit im Markt befindlichen magensaftresistenten Tabletten mit dem Wirkstoff Esomeprazol des Originalanbieters nachgewiesen, so dass sich das Argument der Austauschbarkeit direkt aus den zulassungsrelevanten Studien ergibt. Wir empfehlen daher die Aufnahme von Esomeprazol in die Liste mit Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen in folgender Form:

Esomeprazol	Hartkapseln, magensaftresistent
Esomeprazol magnesium	Kapseln
(alle Magnesiumsalze)	Kapseln, magensaftresistent
	Magensaftresistente Pellets in Kapseln

	Tabletten, magensaftresistent

Dasselbe Anliegen wurde in den Stellungnahmen der Firmen CT Arzneimittel, Ratiopharm und TAD vorgebracht.

Bewertung:

Dem Einwand wird im Grundsatz mit Einleitung eines neuen Stellungnahmeverfahren Rechnung getragen.

Beschluss:

Es wird mit gesondertem Beschluss ein neues Stellungnahmeverfahren zu folgender Gruppe gemäß Standard Terms eingeleitet:

Magensaftresistente Hartkapsel

Magensaftresistente Tablette

8. Einwand:

Verschiedene pharmazeutische Unternehmer hatten den G-BA bereits vor Veröffentlichung des Beschlusses darauf hingewiesen, dass ab dem

1. September 2010 generische Arzneimittel mit dem Wirkstoff Esomeprazol mit vergleichbarer Darreichungsform auf dem deutschen Markt verfügbar sein werden. Der G-BA hat daraufhin mitgeteilt, dass die generischen Arzneimittel noch nicht auf dem Markt verfügbar seien.

Nach Auffassung von Pro Generika gibt es keine Rechtsgrundlage für die Weigerung des G-BA, zugelassene, aber noch nicht im Markt befindliche Darreichungsformen im Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme in Anlage VII AM-RL zu berücksichtigen.

1. Nach § 129 Abs. 1a SGB V ist der G-BA zu *unverzüglichen* Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen verpflichtet. Das gilt nach richtiger Auffassung auch für Verfahren der Aktualisierung der Anlage VII der AM-RL.

2. Für die Auffassung des G-BA, für die Einbeziehung neuer Darreichungsformen eines Wirkstoffs sei die Marktverfügbarkeit und nicht die Arzneimittelzulassung zu berücksichtigen, gibt es keine Rechtsgrundlage. Weder die gesetzlichen Vorgaben noch die untergesetzlichen Normen des G-BA wie Geschäftsordnung oder Verfahrensordnung lassen diesen Schluss zu. Die Berücksichtigung der Marktverfügbarkeit lässt sich auch nicht aus amtlicher Begründung oder dem Gesetzeszweck entnehmen. Im Gegenteil: In der Rechtsprechung ist die Vorgreiflichkeit der Arzneimittelzulassung anerkannt. Auch der Rahmenvertrag zur Arzneimittelversorgung geht offensichtlich nicht vom Kriterium der Marktverfügbarkeit aus. Andernfalls wären die Regelungen des Rahmenvertrages zur Nichtverfügbarkeit von Arzneimitteln bei der Aut-idem-Substitution entbehrlich.

3. Eine Verweigerung der Aufnahme von Esomeprazol-Darreichungsformen in das Stellungnahmeverfahren durch den G-BA kann nach Zulassung der Esomeprazol- Generika demnach auf keine Rechtsgrundlage gestützt werden.

Deshalb bittet Pro Generika darum, zugelassene, aber noch nicht im Markt befindliche Darreichungsformen in das o.g. laufende Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme in Anlage VII AM-RI aufzunehmen, hilfsweise unverzüglich ein erneutes Stellungnahmeverfahren gemäß § 14 Abs. 1 S. 1 des 1. Kapitels - Allgemeiner Teil der VerfO durchzuführen.

(es folgen rechtliche Begründungen)

Bewertung:

Dem Einwand wird mit Einleitung eines neuen Stellungnahmeverfahrens Rechnung getragen, da die formalen Voraussetzungen für einen Beschluss über einen Hinweis zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen nach § 129 Abs. 1a SGB V nunmehr vorliegen.

Der G-BA war indes nicht verpflichtet, das mit Beschluss vom 06. Juli 2010 eingeleitete Stellungnahmeverfahren über eine Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und bereits bestehender Gruppen in der Anlage VII Arzneimittelrichtlinie gemäß 1. Kapitel § 14 Abs. 1 Satz 1 VerfO erneut einzuleiten.

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens mit Beschluss vom 06. Juli 2010 lagen generische Zulassungen für den Wirkstoff Esomeprazol noch nicht vor. Demzufolge konnten die im Vorfeld der Zulassung zur Verfügung gestellten Informationen bei der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens – wie der Stellungnehmende selbst einräumt – nicht berücksichtigt werden. Die Zulassung von Darreichungsformen im Laufe des Anhörungsverfahrens hat den G-BA nicht verpflichtet, den Beschlussentwurf, in dem Esomperazol noch keine Berücksichtigung finden konnte, erneut zur Anhörung zu stellen. Das Erfordernis des erneuten Stellungnahmeverfahrens nach 1. Kapitel § 14 Abs. 1 Satz 1 VerfO steht im Kontext zum zur Anhörung gestellten Beschlussinhalt. Die Aufnahme von Darreichungsformen für die Wirkstoffgruppe Esomeprazol war danach nicht vorgese-

hen, so dass die dahingehende Anregung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einen Hinweis auf weitergehenden Änderungsbedarf der Anlage VII Arzneimittelrichtlinie bedeutet, dem der G-BA auf Basis des 1. Kapitel § 7 Abs. 4 VerfO bei Begründetheit nachgeht.

Stellungnahmen können nach § 92 Abs. 3a Satz 2 SGB V nur insoweit in die Entscheidung einbezogen werden, wie sie einen spezifischen Bezug zum zur Anhörung gestellten Änderungsbedarf der Arzneimittelrichtlinie aufweisen. Denn das Stellungnahmeverfahren dient nicht der Durchsetzung eines subjektiv-öffentlichen Rechts, sondern sichert das Allgemeininteresse an sinnvollen und umsetzbaren Normen (*Roters* in: Kasseler Kommentar, Sozialversicherungsrecht, 69. Erg.-Lfg Stand April 2011, § 91 SGB V, Rn. 17 mwN). Daher stellt der G-BA einen konkreten Regelungsgegenstand und die beabsichtigte Regelung zu Anhörung (LSG Berlin-Brandenburg, Urt. v. 22.05.2008 – L 24 KR 1227/05). Auf Grundlage der eingegangen Stellungnahmen kann der G-BA von seiner ursprünglichen Konzeption bezogen auf den konkreten Regelungsgegenstand abweichen und ist insoweit auch schon im Sinne der Verfahrensökonomie nicht verpflichtet, ein erneutes Stellungnahmeverfahren einzuleiten. Neue Gesichtspunkte bezogen auf einen anderweitigen Regelungsgegenstand sind verfahrenstechnisch vom zur Anhörung gestellten Beschlussinhalt – wie auch vorliegend – durch Einleitung eines neuen Stellungnahmeverfahrens zu trennen.

Diesen Verfahrensvorgaben ist der G-BA ohne schuldhaftes Zögern gefolgt. Aus der Regelungssystematik und dem Normenkontext des § 129 SGB V folgt, dass der G-BA nicht verpflichtet ist, abweichend von seinem an den im Markt verfügbaren Fertigarzneimitteln orientierten Verfahren, eine frühzeitigere Anpassung der Anlage VII vorzunehmen.

Der G-BA gibt nach § 129 Abs. 1a SGB V in der Arzneimittel-Richtlinie Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. In der Anlage VII werden im Einklang mit dem Regelungsauftrag daher nur Darreichungsformen aufgeführt, die bereits in Verkehr gebracht worden sind und damit für eine Substitution grundsätzlich zur Verfügung stehen.

Aus den Vorschriften des Rahmenvertrages zur Frage des Austauschs wirkstoffgleicher Arzneimittel bei Nichtverfügbarkeit ergibt sich nichts anderes. Diese Vorschrift beschreibt Hindernisse bei der Lieferung eines Arzneimittels durch den pharmazeutischen Unternehmer, setzt insoweit also das Inverkehrbringen des Arzneimittels generell voraus. Schließlich wird die Vorgreiflichkeit der arzneimittelrechtlichen Zulassung durch die Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen ausgehend von deren Marktverfügbarkeit nicht in Frage gestellt. Verordnungsfähig sind auch Arzneimittel in Darreichungsformen, die in der Anlage VII Arzneimittel-Richtlinie nicht aufgenommen sind. Insoweit bedarf es lediglich der Wirkstoffverordnung durch den Vertragsarzt in der spezifischen, d.h. iSd § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V gleichen Darreichungsform.

Beschluss:

Es wird mit gesondertem Beschluss ein neues Stellungnahmeverfahren zu folgender Gruppe gemäß Standard Terms eingeleitet:

Magensaftresistente Hartkapsel

Magensaftresistente Tablette