

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über die Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage VII – Regelungen zur Austauschbarkeit
von Arzneimitteln (aut idem)
Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung
durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel
ausgeschlossen ist (2. Tranche)**

Vom 8. April 2015

Inhalt

| | |
|--|----|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 3. Verfahrensablauf | 10 |
| 3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V | 11 |
| 4. Anlage | 13 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V bestimmt der G-BA in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abweichend von § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe b ausgeschlossen ist; dabei sollen insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigt werden. Das Nähere regelt der G-BA in seiner Verfahrensordnung.

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Leistungserbringer und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf soll die Anlage VII Teil B um weitere Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist, ergänzt werden.

Der G-BA hat sich mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf den Therapiefeldern gewidmet, hinsichtlich derer im Zuge der 1. Tranche (vgl. Beschluss vom 18.09.2014) aufgrund weiterer zu klärender Sachverhalte zunächst keine abschließende Prüfung der Kriterien für die Aufnahme in die Wirkstoffliste möglich war. Hierzu zählten Antikonvulsiva und Opioidanalgetika mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Inhalativa zur Behandlung von Asthma bronchiale/COPD und Dermatika zur Behandlung der Psoriasis sind weiterhin Gegenstand der Beratungen im G-BA.

Grundlage der Bewertung waren die im Zuge der 1. Tranche entwickelten Entscheidungsgrundlagen zur Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel auszuschließen ist (Anlage zu den Tragenden Gründen).

Danach sollen entsprechend der nachfolgenden Darstellung die Wirkstoffe Buprenorphin, Oxycodon, Phenobarbital und Phenprocoumon in Anlage VII Teil B ergänzt werden.

Bei diesen Wirkstoffen in den jeweiligen Darreichungsformen ist der G-BA zu dem Ergebnis gekommen, dass nach seinen Entscheidungsgrundlagen (siehe Anlage) die Kriterien für einen Ausschluss einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel erfüllt sind.

Zu den Wirkstoffen Carbamazepin, Primidon und Valproinsäure bestehen dissente Positionen:

Position 1:

| Wirkstoff | Darreichungsformen |
|------------------|--|
| „Buprenorphin | Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 3 bzw. 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.“ |
| „Carbamazepin | Retardtabletten“ |
| „Oxycodon | Retardtabletten mit |

Position 2:

| Wirkstoff | Darreichungsformen |
|------------------|--|
| „Buprenorphin | Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 3 bzw. 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.“ |
| | |
| „Oxycodon | Retardtabletten mit |

| | | | |
|---|--|----------------|--|
| | unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.“ | | unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.“ |
| „Phenobarbital | Tabletten“ | „Phenobarbital | Tabletten“ |
| „Phenprocoumon | Tabletten“ | „Phenprocoumon | Tabletten“ |
| „Primidon | Tabletten“ | | |
| „Valproinsäure (auch als Natriumvalproat und Valproinsäure in Kombination mit Natriumvalproat) | Retardtabletten“ | | |

Im Übrigen hat der G-BA keine hinreichenden Anhaltspunkte dafür feststellen können, dass dem Austausch von weiteren vorgeschlagenen Wirkstoffen aus der Gruppe der Opiode mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und der Antikonvulsiva nicht nur patientenindividuell begründete, relevante klinische Beeinträchtigungen entgegenstehen oder eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist.

Im Einzelnen hierzu:

Zu den Opioiden mit verzögerter Wirkstofffreisetzung:

Es wird in Teil B eine Regelung zu Buprenorphin-Pflastern sowie Oxycodon-Retardtabletten aufgenommen. Danach sind Präparate mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 3 oder 4 Tage bei Pflastern oder alle 12 bzw. 24 Std. bei Retardtabletten) nicht gegeneinander ersetzbar. Die Regelung erfolgt vor dem Hintergrund, dass die betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften hinsichtlich der erforderlichen Angaben auf den Verordnungen keine eindeutige Regelung diesbezüglich treffen. Die betreffenden Präparate weisen bei der Freisetzungsrate bzw. Wirkstärke, Beladungsmenge bei den Pflastern sowie der Packungsgröße keine Unterschiede auf. Unabhängig davon, ob die Kriterien für den Ausschluss der Substitution nach den Entscheidungsgrundlagen des G-BA als erfüllt angesehen werden können, kann eine flankierende Regelung zur Möglichkeit des Austauschs von Arzneimitteln, die gleichzeitig dem Anwendungsbereich des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) und der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) unterfallen, der Klarstellung dienen. Dass Präparate mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit nicht gegeneinander austauschbar sind, stellt in diesem Zusammenhang klar, was sich nach sachgerechter Auslegung der Anforderungen an den Austausch von Betäubungsmitteln insbesondere unter Berücksichtigung der betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften ergibt.

Die in Anlage III zum BtMG bezeichneten Betäubungsmittel dürfen nach § 13 Abs. 2 BtMG nur im Rahmen des Betriebs einer Apotheke und gegen Vorlage der Verschreibung abgegeben werden. Dabei müssen nach § 17 Abs. 5 Satz 1 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) grundsätzlich die abgegebenen Arzneimittel den Verschreibungen und den damit verbundenen Vorschriften des SGB V zur Arzneimittelversorgung entsprechen; die

Vorschriften der BtMVV bleiben unberührt (§ 17 Abs. 5 Satz 4 ApBetrO). Insofern trifft § 12 BtMVV ergänzend ein Verbot der Abgabe von Betäubungsmitteln auf eine Verschreibung „bei deren Ausfertigung eine Vorschrift des § 7 Abs. 1 Satz 2, des § 8 Abs. 1 Satz 1 und 2 oder des § 9 nicht beachtet wurde“. Die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) sieht gemäß § 9 Abs. 1 Nr. 3 als zwingende Angabe auf dem Betäubungsmittelrezept die Arzneimittelbezeichnung vor; soweit dadurch eine der nachstehenden Angaben nicht eindeutig bestimmt ist, jeweils zusätzlich die Bezeichnung und Gewichtsmenge des enthaltenen Betäubungsmittels je Packungseinheit, bei abgeteilten Zubereitungen je abgeteilter Form, Darreichungsform. Demnach wird durch die zwingende Angabe der Gewichtsmenge auf der Verschreibung eine Konkretisierung auch des abzugebenden Arzneimittels in einer Weise vorgesehen, dass die von den Apotheken abgegebene Menge des Betäubungsmittels der verordneten (Gewichts-)Menge zu entsprechen hat. Die Applikationshäufigkeit ist davon nicht zwingend umfasst, sondern kann ggf. Teil der Gebrauchsanweisung gemäß § 9 Abs. 1 Nr. 5 sein. Gleichwohl ist die Applikationshäufigkeit respektive Tragedauer ein für die Austauschbarkeit relevantes Unterscheidungskriterium im Übrigen wirkstoffgleicher und auch in ihrer Darreichungsform, Wirkstärke bzw. Beladungsmenge übereinstimmender Buprenorphin-Pflaster und Oxycodon-Retardtabletten. Diese fertigarzneimittelbezogenen Anwendungsunterschiede, die Gegenstand einer entsprechenden Gebrauchsanweisung zur Wirk- bzw. Tragedauer sein können, sind daher auch bei der Umsetzung des Austauschgebots wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 SGB V zu berücksichtigen.

Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informiert über die Beachtung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften im Zusammenhang mit der Aut-idem-Regelung bei Opiaten/Opioiden. Den FAQs des BfArM zur Betäubungsmittelverschreibungsverordnung und zum Betäubungsmittelgesetz¹ lässt sich insoweit entnehmen, „dass der Austausch von opiathaltigen Schmerzmitteln durch Generika entsprechend den rechtlichen Vorgaben der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) grundsätzlich möglich ist:

Ein Austausch BtM-haltiger Pflaster kommt - bei Vorliegen der sonstigen Voraussetzungen - aber nur in Betracht, wenn auch die gesamte Wirkstoffmenge ("Beladungsmenge") der Pflastersysteme identisch ist. Insofern kann ein Austausch BtM-haltiger Pflaster nur vorgenommen werden, wenn die Wirkstärken ("in-vivo Freisetzungsraten") und die Wirkstoffmengen (Beladungsmenge) der Pflaster übereinstimmen.“

Ein zusätzliches Risiko für die Betäubungsmittel-Sicherheit beruhe nach Auffassung des BfArM der Austausch eines Betäubungsmittels durch ein in Wirkstärke identisches Betäubungsmittel nicht. Hinsichtlich oral zu verabreichender Opiode wird darauf hingewiesen, dass Darreichungsformen mit unterschiedlicher Wirkdauer (z.B. retardierte Präparate mit 12 oder 24 Stunden Wirkdauer) nicht austauschbar sind.

Über diesen Klarstellungsbedarf hinaus erkennt der G-BA unter Berücksichtigung seiner Kriterien, insbesondere der engen therapeutischen Breite, keinen Sachgrund, der eine Ausnahme vom Substitutionsgebot rechtfertigt.

Bei den anderen Opioiden wie Morphin, Hydromorphon, Fentanyl, Tilidin und Tramadol ist der G-BA zu dem Schluss gekommen, dass auf Basis der Angaben in den Fachinformationen keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen.

¹ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Häufig gestellte Fragen zur Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) und zum Betäubungsmittelgesetz (BtMG) für Ärzte, Apotheker und Fachkräfte.

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/faq/FAQsBtMVV.pdf?__blob=publicationFile&v=8 (letzter Zugriff 30.01.2015)

Angaben zu einem Drug Monitoring oder vergleichbaren Anforderungen zur Therapiekontrolle über die Phase der Therapieeinstellung hinaus, aus denen sich Hinweise ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist, sind nicht vorhanden. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass infolge einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten.

In den Angaben der Fachinformationen kommt die sehr individuelle Prägung der Schmerztherapie generell zum Ausdruck. Solche individuellen Aspekte in der Therapie sind jedoch regelmäßig von der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt im Hinblick auf die Möglichkeiten des Ausschlusses der Substitution („aut-idem Kreuz“) zu prüfen und zu bewerten. Es besteht nach §§ 73 Abs. 5 Satz 2 i. V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V weiterhin die Möglichkeit, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

Aus den im Stellungnahmeverfahren zur 1. Tranche eingereichten Unterlagen ergibt sich nichts anderes.

Angeführte Unterschiede in der Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme können anhand der Fachinformationen für die genannten Wirkstoffe Morphin, Hydromorphon und Oxycodon nicht nachvollzogen werden. Es lässt sich weder feststellen, dass bei diesen Wirkstoffen eine Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme besteht, noch lassen sich Unterschiede in den Angaben zwischen wirkstoffgleichen Arzneimitteln feststellen.

Die vorgelegten Untersuchungen in Form explorativer Querschnittsbefragungen weisen ein erhebliches Verzerrungspotenzial auf und sind deshalb für eine Bewertung nicht ausreichend valide. Dass die Dosierung individuell anzupassen ist und eine regelmäßige Überprüfung durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt erfolgen sollte, steht außer Frage, diesbezüglich nehmen Opioide aber auch keine Sonderstellung gegenüber anderen verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ein. Hinweise zu einem erforderlichen Drug Monitoring oder vergleichbaren Anforderungen finden sich nicht.

Bezüglich eines möglichen Auftretens von Durchbruchschmerzen ist ergänzend darauf hinzuweisen, dass die Fachinformationen zu Opioiden in retardierter Form bzw. als transdermale Pflaster darauf aufmerksam machen, dass unter Umständen regelmäßig zusätzliche Dosen eines kurzwirksamen Analgetikums für Durchbruchschmerzen benötigt werden. Bei Fentanylpflastern findet sich der Hinweis, dass fast alle Patienten trotz Behandlung mit einem Fentanylpflaster zusätzlich mit einem starken, schnell freisetzenen Arzneimittel behandelt werden müssten. Die Angaben beziehen sich insofern nicht auf einen Austausch verschiedener Generika untereinander bzw. mit dem Originator, vielmehr belegen sie die generell sehr individuelle Prägung der Schmerztherapie.

Im vorangegangenen Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass Vertragsärztinnen und -ärzte aus Sorge vor Arzneimittelregressen faktisch keine Möglichkeit hätten, nach § 73 Abs. 5 Satz 2 SGB V durch Setzen des „Aut-idem-Kreuzes“ den Austausch durch ein preisgünstigeres oder nach § 130a Abs. 8 SGB V rabattiertes wirkstoffgleiches Arzneimittel auszuschließen. Diese Einschätzung wird vom G-BA nicht geteilt. Für die verordnende Ärztin / den verordnenden Arzt besteht unbenommen einer (Nicht-)Regelung des G-BA in Anlage VII Teil B zur AM-RL weiterhin die Möglichkeit, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte mit entsprechender Begründung auszuschließen. Dies ist der übergeordnete regulatorische Rahmen, von dem der G-BA bei seinen Regelungen auszugehen und auf denen er aufzusetzen hat; insbesondere liegt die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V in Form der Auffälligkeits- und Stichprobenprüfung nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA. Die vom Stellungnehmer angeführten Prüfanträge sind insoweit nicht bewertbar. Sie sind im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung gemäß § 106 SGB V zu prüfen und zu entscheiden; dabei wird

davon ausgegangen, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze ohne Beanstandung bleiben.

Zu den Antikonvulsiva:

Der G-BA sieht beim Wirkstoff Phenobarbital in der Darreichungsform „Tabletten“ die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B als erfüllt an.

Zu den Wirkstoffen Carbamazepin, Valproinsäure und Primidon bestehen dissente Positionen:

| Position 1: | Position 2: |
|--|--|
| <p>Der G-BA sieht bei den Wirkstoffen Carbamazepin und Valproinsäure bei den auch im Stellungnahmeverfahren zur 1. Tranche als besonders kritisch eingestuften Retardformen die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B als erfüllt an. Dies gilt ebenfalls für den Wirkstoff Primidon in der Darreichungsform „Tabletten“.</p> <p>Bei Valproinsäure wird die Darreichungsform „Retardtabletten“ aufgenommen. Es kann dahinstehen, ob die Darreichungsform „Beutel mit Retard-Minitabletten“ dem Standard-Term Retardtablette unterfällt. Selbst wenn es sich um eine andere Darreichungsform handelte, gibt es derzeit am Markt keine austauschfähigen Arzneimittel, so dass ein Regelungsbedarf nicht besteht.</p> | <p>Der G-BA sieht bei den Wirkstoffen Carbamazepin, Valproinsäure und Primidon die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B als nicht erfüllt an.</p> |
| <p>Begründung:</p> <p>Für Phenobarbital wird in der Fachinformation auf eine notwendige Serumspiegelkontrolle nach einer Änderung der Medikamente hingewiesen. Dieser Hinweis bezieht sich auch auf eine Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel. Für Primidon, das dem Phenobarbital verwandt ist und zum Teil zu diesem metabolisiert wird, sind diese Empfehlungen deshalb übertragbar.</p> <p>Aus den genannten Gründen sollen die Wirkstoffe Phenobarbital und Primidon in die Substitutionsausschlussliste aufgenommen werden.</p> <p>Carbamazepin und Valproinsäure werden als Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite angesehen.</p> | <p>Begründung:</p> <p>Zu den Wirkstoffen Carbamazepin und Valproinsäure liegen nach den Angaben der Fachinformationen und den Erkenntnissen aus der Versorgungs- bzw. Versorgungspraxis keine Anhaltspunkte dafür vor, dass infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel generell und nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können. Ein Drug-Monitoring oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle, aus der sich Hinweise ableiten lassen, dass die Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist, ist nicht vorgesehen.</p> <p>Plasmaspiegelbestimmungen werden in einigen Fachinformationen Carbamazepin-</p> |

Für Carbamazepin wird diese Einstufung durch die Angaben der Fachinformationen unterstützt. Anfallsfreiheit kann bei Plasmaspiegeln zwischen 4 und 12 µg erreicht werden. Die Schwellenkonzentration für das Auftreten von Nebenwirkungen wird bei 8 bis 9 µg/ml angegeben. Ein Großteil der Nebenwirkungen kann dosisabhängig auftreten. Es ist daher von einer engen therapeutischen Breite des Wirkstoffs auszugehen.

Für Valproinsäure wird der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration in den Fachinformationen mit 50-100 µg/ml angegeben. Oberhalb von 100 µg/ml ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen. Auch für diesen Wirkstoff ist daher das Kriterium der engen therapeutischen Breite gegeben.

Die in der bezugnehmenden Zulassung zugrunde gelegte Durchschnitts-Bioäquivalenz kann keine absolute Sicherheit dafür bieten, dass beim einzelnen Patienten durch eine Umstellung nicht größere Schwankungen ausgelöst werden können. Der Unterschied zwischen zwei generischen Präparaten, die beide mit dem Original bioäquivalent sind, kann beispielsweise größer sein als der Unterschied zum Original. Aus den in den Fachinformationen aufgenommenen Bioäquivalenzuntersuchungen (zu Carbamazepin) waren zum Teil deutliche Unterschiede (z.B. t_{max} und C_{max}) erkennbar. Auch sind die potentiellen Auswirkungen einer Ersetzung schwer einschätzbar, da eine enge Korrelation zwischen der täglichen Dosis, der Serumkonzentration und der therapeutischen Wirkung nicht gegeben ist. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte sollen beide Wirkstoffe mit ihren retardierten Darreichungsformen in die Substitutionsausschlussliste aufgenommen werden.

Die unzureichende Evidenzlage zum

haltiger Arzneimittel nur in wenigen individuellen Ausnahmefällen und zur Festlegung der therapeutischen Dosis, insbesondere bei der Kombinationstherapie empfohlen. Unter Berücksichtigung der Zulassung auch in anderen Anwendungsgebieten ist davon auszugehen, dass den Konstellationen, in denen Carbamazepin-haltige Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle ausgetauscht werden sollen, hinreichend durch Einzelfallbeurteilungen Rechnung getragen werden kann.

Der Hinweis in den Fachinformationen zu den Carbamazepin-haltigen Arzneimitteln, dass aufgrund grundsätzlicher Erwägungen das Präparat nicht gewechselt werden sollte, beschränkt sich allein auf die antiepileptische Therapie bei anfallsfrei eingestellten Patientinnen und Patienten. Ob eine Patientin oder ein Patient anfallsfrei eingestellt ist, obliegt der Beurteilung durch die Ärztin oder den Arzt. In diesen patientenindividuellen Fällen kann es sachgerecht sein, durch Setzen des Autidem-Kreuzes die Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel in der Apotheke auszuschließen.

Nach Fachinformationen einiger Valproinsäure-haltiger Arzneimittel kann optional zur ohnehin durchgeführten klinischen Überwachung eine Messung des Valproinsäurespiegels erwogen werden. Eine generelle Empfehlung zu einem Drug-Monitoring wird nicht gegeben.

Die Bioverfügbarkeit Valproinsäure-haltiger Arzneimittel liegt bei oraler Gabe für alle Darreichungsformen bei nahezu 100%.

Auch in der von den Stellungnehmern vorgelegten Literatur und Studien² finden sich zu Carbamazepin- und Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln keine belastbaren Aussagen, die auf nicht nur patientenindividuelle klinisch relevante Beeinträchtigungen bei der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel hinweisen.

Valproinsäure-haltige Arzneimittel, in denen

² Kesselheim AS et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*; 70 (5); 605-621 /2010/

Yamada Y, Welty T. E. Generic Substitution of Antiepileptic Drugs: A Systematic Review of Prospective and Retrospective Studies. *The Annals of Pharmacotherapy* 45, 1406-15, 2011

| | |
|---|--|
| <p>Austausch wirkstoffgleicher Präparate und fehlende Angaben in den Fachinformationen zu einem erforderlichen Drug-Monitoring oder anderen erforderlichen Therapiekontrollen, aus denen sich Hinweise ableiten lassen, dass die Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist, sprechen in diesem Fall – insbesondere vor dem Hintergrund der teils gravierenden Folgen erneuter Krampfanfälle für die Patienten – nicht gegen eine Aufnahme der genannten Wirkstoffe.</p> | <p>der Wirkstoff als Salz oder als freie Säure bzw. deren Gemisch vorliegt, sind in Ihrer Wirksamkeit vergleichbar. Die Dosisangaben der betreffenden Arzneimittel beziehen sich immer eindeutig auf das Salz bzw. die freie Säure. Die Befürchtungen einer unkontrollierten Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel bei der Abgabe in der Apotheke sind unbegründet, da diese nach § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V nur zulässig ist, wenn die Arzneimittel auch in der Wirkstärke identisch sind.</p> <p>Für Primidon ist nach Angaben der Fachinformationen nur die Einstellung und Überwachung der Therapie unter Kontrolle der Plasmaspiegelkonzentration vorgesehen. Hinweise, dass die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel vergleichbar mit den Angaben in der Fachinformation von Phenobarbital nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist, lassen sich daraus nicht ableiten. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die antikonvulsive Wirkung neben den Metaboliten Phenylethylmalonamid (PEMA) und Phenobarbital auch auf der Wirkung von Primidon selbst beruht.</p> |
|---|--|

Zu den Wirkstoffen Oxcarbazepin, Levetiracetam, Lamotrigin und Topiramate, aber auch für die weiteren Antikonvulsiva, zu denen es austauschbare Arzneimittel gibt, liegen nach den Fachinformationen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes (z.B. im Plasma) zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen oder infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können. Ein Drug Monitoring oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle, aus der sich Hinweise ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist, ist nicht vorgesehen.

Bezüglich der Durchführung eines Drug Monitorings oder vergleichbarer Kontrollen sind bei dem Wirkstoff Lamotrigin Plasmaspiegelkontrollen nur bei Beginn der Einnahme oder dem Absetzen bestimmter anderer Arzneistoffe (Atazanavir bzw. Lopinavir mit Ritonavir, hormonelle Kontrazeptiva) sowie vor, während und nach einer Schwangerschaft vorzunehmen.

Bei dem Wirkstoff Levetiracetam findet sich der Hinweis, dass es aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam möglich ist, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen und es daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Oxcarbazepin ist bei normaler Nierenfunktion eine Bestimmung der Plasmakonzentrationen nicht notwendig. Nur bei gleichzeitiger Einnahme anderer Antikonvulsiva wird gegebenenfalls eine sorgfältige Dosisanpassung und/oder

Plasmaspiegelüberwachung empfohlen. Während der Schwangerschaft sollte eine Kontrolle der Plasmaspiegel in Betracht gezogen werden.

Bei Topiramate ist der Fachinformation zu entnehmen, dass eine Routineüberwachung der Topiramate-Plasmakonzentrationen nicht notwendig ist. In klinischen Studien gab es keine konsistente Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und der Wirksamkeit oder unerwünschten Ereignissen. Auch bei Gabapentin und Pregabalin ist eine Überwachung der Plasmakonzentrationen nicht notwendig.

Bei Acetazolamid und Ethosuximid finden sich Angaben zu routinemäßig vorzunehmenden Blutbildkontrollen, die jedoch keine Hinweise darauf liefern, dass die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist.

Die Anforderungen an Therapiekontrollen in den Fachinformationen sind insofern bei den genannten Wirkstoffen nicht generell, sondern nur bei einigen und nur in bestimmten Fallkonstellationen vorgesehen. Im Einzelfall besteht für die verordnende Ärztin/den verordnenden Arzt unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte die Möglichkeit, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel auszuschließen.

Aus den im Stellungnahmeverfahren zur 1. Tranche eingereichten Unterlagen ergibt sich nichts anderes.

Hinsichtlich der vom Stellungnehmer vorgelegten Studien ist festzustellen, dass diese erhebliche Verzerrungspotenziale aufweisen und daher für eine Bewertung nicht ausreichend valide sind. Vornehmlich handelt es sich um retrospektive Analysen von Verordnungs- bzw. Abrechnungsdaten oder um Befragungen. Vorgelegte systematische Übersichtsarbeiten² zeigen inkonsistente Ergebnisse. In den prospektiv durchgeführten Studien konnten im Gegensatz zu den vom Evidenzlevel niedrigeren retrospektiven Untersuchungen keine Unterschiede zwischen Originalpräparat und Generikum nach einem Präparatewechsel bezüglich Anfallshäufigkeit oder UAWs gefunden werden.

Zu Phenprocoumon:

Der G-BA nimmt den Wirkstoff Phenprocoumon mit den Darreichungsformen Tabletten in die Anlage VII Teil B auf. Der bestehende Hinweis zu Phenprocoumon in Teil A wird gestrichen. Diese Änderung erfolgt vor dem Hintergrund des Vorliegens neuer Informationen in Fachinformationen phenprocoumonhaltiger Fertigarzneimittel. In der Fachinformation des Arzneimittels Phenprocoumon acis 3 mg Tabletten (Stand Juli 2014) ist unter 4.2 folgender Hinweis aufgenommen:

„Umstellung von anderen Phenprocoumon-Präparaten auf Phenprocoumon acis:

Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Phenprocoumon wird empfohlen, die Thromboplastinzeit sorgfältig zu überwachen und die Dosis abhängig vom INR-Wert individuell anzupassen.“

Das Arzneimittel ist erst seit dem 1. März 2014 marktverfügbar.

In die aktuelle Fachinformation von Marcumar (Stand August 2014) wurde unter 4.4 folgender Hinweis aufgenommen:

„Phenprocoumon hat einen engen therapeutischen Bereich. Daher ist bei Wechsel von einem Präparat auf ein anderes Vorsicht geboten und ein engmaschiges Monitoring des INR-Wertes erforderlich.“

Zusammenfassend ergibt sich daher ein veränderter Sachverhalt bei der Bewertung der Ersetzbarkeit wirkstoffgleicher phenprocoumonhaltiger Fertigarzneimittel, der die Aufnahme in Teil B und Streichung in Teil A der Anlage VII begründet.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung eines Richtlinienentwurfes hat eine vom Unterausschuss Arzneimittel beauftragte Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die Beratung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V erfolgte im Unterausschuss Arzneimittel am 8. April 2015. Der Unterausschuss hat nach § 10 Abs. 1, Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen. Die Konsentierung der Beschlussvorlage erfolgte im Nachgang zur Sitzung im schriftlichen Verfahren.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--|--|--|
| AG Nutzenbewertung - Substitutionsausschlussliste | 20.10.2014 01.12.2014 15.12.2014 20.02.2015 20.03.2015 | Beratung und Erstellung eines Richtlinienentwurfes zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens (2. Tranche) |
| Unterausschuss Arzneimittel | 08.04.2015 | Beratung der Beschlussvorlage, Beschlussfassung über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V |

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

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

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

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

3.1 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 |
| Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V. | Axel-Springer-Str. 54b | 10117 Berlin |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI) | EurimPark 8 | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH) | Ubierstraße 73 | 53173 Bonn |
| Gesellschaft für Phytotherapie e.V. | Postfach 10 08 88 | 18055 Rostock |
| 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 |

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 8. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Entscheidungsgrundlagen zur Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist

Der G-BA bestimmt Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist, gemäß den nachfolgend dargestellten Entscheidungsgrundlagen:

„1. Titel Allgemeine Bestimmungen für Regelungen zur Austauschbarkeit nach Maßgabe § 129 Absatz 1a i.V.m. § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V

§ 48 Bezeichnung der Darreichungsformen

¹Der Gemeinsame Bundesausschuss 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 jeweiligen Beschlusszeitpunkt aktuellen Fassung zugrunde. ²Abweichende Bezeichnungen der Darreichungsformen werden von den Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen und von den Bestimmungen zu von der Ersetzung ausgeschlossenen Arzneimitteln nach § 129 Absatz 1a SGB V erfasst, soweit sie den definitorischen Voraussetzungen der zugrunde gelegten Standard Terms entsprechen.

§ 49 Aufgreifkriterien für die Bildung von Gruppen austauschbarer Darreichungsformen (§ 129 Absatz 1a Satz 1 SGB V) und für die von der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossenen Arzneimittel (§ 129 Absatz 1a Satz 2 SGB V)

(1) ¹Die Bildung der Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und die Bestimmung der von der Ersetzung ausgeschlossenen Arzneimittel erfolgt auf der Ebene derselben Wirkstoffe. ²Es wird grundsätzlich nicht hinsichtlich unterschiedlicher Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffes differenziert.

(2) ¹Der Gemeinsame Bundesausschuss orientiert sich bei den Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen und der Bestimmung der von der Ersetzung ausgeschlossenen Arzneimittel an den am Markt verfügbaren zugelassenen Arzneimitteln mit dem jeweiligen Wirkstoff. ²Ungeachtet dessen kann der Gemeinsame Bundesausschuss auch weitere Standard Terms aufnehmen, soweit diese unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Definitionen den Kriterien nach Maßgabe des 2. oder 3. Titels entsprechen.

2. Titel Voraussetzung für eine Bildung von Gruppen austauschbarer Darreichungsformen nach § 129 Abs. 1a SGB V

In § 51 Abs. 1 wird vor dem Wort „Fachinformation“ das Wort „amtliche“ gestrichen, ansonsten bleibt der 2. Titel unverändert.

3. Titel Voraussetzung für die Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V ausgeschlossen ist

§ 52 Kriterien zur Bewertung von Arzneimitteln hinsichtlich des Ausschlusses einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel

- (1) Der G-BA bestimmt Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist.
- (2) Die Bewertung der Wirkstoffe hinsichtlich des Ausschlusses einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel bestimmt sich regelhaft in der Gesamtschau folgender Beurteilungskriterien:
 1. Geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes (z.B. im Plasma) führen zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (enge therapeutische Breite).
 2. Infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel können nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten.
 3. Gemäß Fachinformation sind über die Phase der Therapieeinstellung hinaus für ein Arzneimittel ein Drug Monitoring oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle vorgesehen. Daraus sollten sich Hinweise ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist.
- (3) Arzneimittel zur intravasalen Anwendung sind im Regelfall nicht Gegenstand einer Regelung nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V.
- (4) Grundsätzlich werden nur solche Arzneimittel von der Ersetzung ausgeschlossen, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind.

§ 53 Unterlagen zur Bewertung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist

- (1) Zur Bewertung von Arzneimitteln, deren Ersetzung ausgeschlossen ist, werden vorrangig die Fachinformationen sowie Muster- beziehungsweise Referenztexte herangezogen.
- (2) ¹Darüber hinaus können für die Beurteilung geeignete klinische Studien berücksichtigt werden. ²Die Bewertung erfolgt nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin. ³Der Unterausschuss prüft die Studien hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität und bewertet ihre Aussagekraft

hinsichtlich der Frage der Ersetzbarkeit eines Arzneimittels unter Berücksichtigung der aktuellen Fachinformation.“

Die Entscheidungsgrundlagen wurden mit Beschluss vom 18. Dezember 2014 als Verfahrensregelungen in das 4. Kapitel, 8. Abschnitt der Verfahrensordnung des G-BA übertragen (noch nicht in Kraft getreten).