



über eine 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 21. April 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
B. Bewertungsverfahren	4
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	7
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)	28
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	31
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	32
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33
3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich)	36
3.1 Opioide.....	36
3.1.1 Buprenorphin.....	52
3.1.2 Oxycodon.....	62
3.2 Antikonvulsiva	66
3.2.1 Carbamazepin.....	74
3.2.2 Valproinsäure	80
3.2.3 Primidon.....	88
3.2.4 Phenobarbital	90
3.3 Phenprocoumon.....	92
3.4 Inhalativa bei Asthma und COPD.....	95
3.5 Dermatika.....	116
3.6 Weitere Hinweise zu Wirkstoffen für eine Aufnahme in Anlage VII Teil B.....	125
3.6.1 Adrenalin-Autoinjektoren	125

3.6.2	mTOR-Inhibitoren.....	127
3.6.3	Kombination Levodopa plus Carbidopa plus Entacapon.....	133
3.6.4	Ropinirol.....	137
3.6.5	Weitere Wirkstoffe.....	138
3.7	Abschnitt M § 40 der Arzneimittel-Richtlinie	140
3.8	Sonstige Einwände	142
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	149
5.	Anhang 1: Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zur 1. Tranche zu Antikonvulsiva, Opioiden, Phenprocoumon, Inhalativa und Dermatika.....	205
5.1	Antikonvulsiva	205
5.2	Opioide.....	219
5.3	Phenprocoumon.....	228
5.4	Inhalativa zur Behandlung von Asthma/COPD	232
5.5	Dermatika.....	235
6.	Anhang 2: Abweichende Voten der themenbezogen benannten Patientenvertreter/innen	241

A. Tragende Gründe und Beschluss

wird eingefügt

B. Bewertungsverfahren

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, insbesondere die Kriterien zur Bewertung der Arzneimittel, hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung im 4. Kapitel §§ 52 und 53 geregelt.

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.

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden 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)	Uwierstraße 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 wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 06.05.2015 B4)



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 8. April 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 8. April 2015 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV:

Therapiehinweis Omalizumab

2. 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)

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 4. Mai 2015 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), 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 in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum 9. Juni 2015

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 die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 8. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
4. Mai 2015

**Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)
Anlage VII – Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem)
Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arznei-
mittel ausgeschlossen ist (2. Tranche)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. April 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AM-RL in Anlage VII einzuleiten. Anlage VII soll wie folgt geändert werden:

**Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein
wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (2. Tranche).**

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

9. Juni 2015

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 eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses 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

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) 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

-

-

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.

<i>Muster</i>	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
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	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/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2015 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 T. Monat JJJJ (BANz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

- I. In Anlage VII Teil B werden entsprechend der alphabetischen Reihenfolge folgende Zeilen eingefügt:

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 unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.“

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.“

„Phenobarbital	Tabletten“
„Phenprocoumon	Tabletten“
„Primidon	Tabletten“
„Valproinsäure (auch als Natriumvalproat und Valproinsäure in Kombination mit Natriumvalproat)	Retardtabletten“

„Phenobarbital	Tabletten“
„Phenprocoumon	Tabletten“

II. In Anlage VII Teil A wird folgende Zeile gestrichen:

Wirkstoff	Darreichungsformen
„Phenprocoumon	Tabletten Filmtabletten“

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung 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 Opioiden 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 Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (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 freisetzenden 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 eingestuft 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>

<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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die unzureichende Evidenzlage zum</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Bioverfügbarkeit Valproinsäure-haltiger Arzneimittel liegt bei oraler Gabe für alle Darreichungsformen bei nahezu 100%.</p> <p>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.</p> <p>Valproinsäure-haltige Arzneimittel, in denen</p>
--	---

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 Topiramamat, 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-Plasmapkonzentrationen nicht notwendig ist. In klinischen Studien gab es keine konsistente Beziehung zwischen den Plasmapkonzentrationen und der Wirksamkeit oder unerwünschten Ereignissen. Auch bei Gabapentin und Pregabalin ist eine Überwachung der Plasmapkonzentrationen 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 Ärztesellschaften 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)	Uwierstraße 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).

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 17. November 2015 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/ Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

Danach war die Bürger Initiative Gesundheit e.V. sowie der Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. nicht einzuladen, da sie nicht zum Kreis der Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V zählen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

vorab per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
17. November 2015

**Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung von
Anlage VII – Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem) Bestim-
mung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel
ausgeschlossen ist (2. Tranche)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

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

Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (2. Tranche)

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 07. Dezember 2015
um 14:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **27. November 2015** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Aristo Pharma GmbH	22.05.2015
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ)	09.06.2015
Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V. (AeDA)	26.05.2015
AstraZeneca GmbH	09.06.2015
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	08.06.2015
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	09.06.2015
Bürger Initiative Gesundheit	08.06.2015
DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	08.06.2015
Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V.	09.06.2015
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI e.V.)	05.06.2015
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie	08.06.2015
Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG)	08.06.2015
Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.	29.05.2015 / zurückgezogen
Deutsche Parkinson Vereinigung e.V.	13.11.2015 / zurückgezogen
Dr. Thomas Voshaar, Moers, und Prof. Dr. Henning Blume, Bad Homburg	07.06.2015
Dt. Dermatologische Gesellschaft DDG + BV DD	01.06.2015
DTG-Geschäftsstelle	05.06.2015
	12.08.2015
GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V.	(verfristet)
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	09.06.2015
GPA e.V. Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umwelt- medizin	05.06.2015
Grünenthal GmbH (RAe Kaltwasser)	03.06.2015
Hexal AG	09.06.2015
Janssen-Cilag GmbH	09.06.2015
LEO Pharma GmbH	09.06.2015
Max Planck Institut für Psychiatrie Prof. Dr.Dr. h.c. W. Zieglgänsberger	29.05.2015

MEDA Pharma GmbH & Co. KG	18.05.2015
Novartis Pharma GmbH	08.06.2015
Orion Pharma GmbH	11.06.2015
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	08.06.2015
Teva GmbH	08.06.2015

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Aristo Pharma GmbH	Herr Dietmar Schakau
AstraZeneca GmbH	Herr Dr. Sören Hörnig Frau Charlotte Wilkens
DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	Herr Dr. Martin Zentgraf Frau Dr. Katrin Kuhn
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Frau Dr. med. Cordula Mohrlang Herr Dr. Michael Ingenhaag
Grünenthal GmbH	Herr Dr. Johannes Bonjean Herr Dr. Frank Kaltwasser
Janssen-Cilag GmbH	Frau Dr. Antonie Wimmer Frau Dr. Susanne Götting
LEO Pharma GmbH	Herr Dr. med. Hans Joachim Hutt Herr Dr. rer. nat. Oliver Macheleidt
Meda Pharma GmbH & Co. KG	Herr Dr. Ralf Mayr-Stein Herr Norbert Kroll
Novartis Pharma GmbH	Frau Martina Junge Herr Konrad Vogel
ORION PHARMA GmbH	Herr Dr. med. Carsten Buhmann Herr Dr. med. Torsten Roscher
Teva GmbH	Herr Sascha Glanemann Frau Josefine Glatte
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Herr Dr. Michael Haring Frau Dr. Gabriele Sommer
ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände	Herr Prof. Dr. Martin Schulz

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.	Herr Dr. Hermann Kortland
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.	Frau Prof. Petra Staubach-Renz Herr Prof. Johannes Wohlrab
Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V.	Herr Dr. Müller-Schwefe
GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.	Frau Dr. Myrjam Straube Herr Dr. Joachim Kresken
Einzel Sachverständiger	Herr Professor Dr. Henning Blume

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Aristo Pharma GmbH, Herr Dietmar Schakau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH, Herr Dr. Sören Hörnig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH, Frau Charlotte Wilkens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, Frau Dr. Katrin Kuhn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, Herr Dr. Martin Zentgraf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Frau Dr. Cordula Mohrlang	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Herr Dr. Michael Ingenhaag	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Grünenthal GmbH, Herr Dr. Johannes Bonjean	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Grünenthal GmbH, Rechtsanwalt Dr. Frank Kaltwasser	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Janssen-Cilag GmbH, Frau Dr. Antonie Wimmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag GmbH, Frau Dr. Susanne Götting	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
LEO Pharma GmbH, Herr Dr. Hans Joachim Hutt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
LEO Pharma GmbH, Dr. Oliver Macheleidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Meda Pharma GmbH & Co. KG, Herr Norbert Kroll	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Meda Pharma GmbH & Co. KG, Herr Dr. Ralf Mayr- Stein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH, Frau Dr. Martina Junge	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH, Herr Konrad Vogel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
ORION PHARMA GmbH, Herr Dr. Torsten Ro- scher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
ORION PHARMA GmbH, Herr PD Dr. Carsten Buhmann	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Teva GmbH, Frau Josefine Glatte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Herr Dr. Michael Haring	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frau Dr. Gabriele Sommer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Herr Prof. Dr. Martin Schulz	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V., Herr Dr. Hermann Kortland	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Herr Prof. Dr. Johannes Wohlrab	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., Frau PD Dr. Petra Staubach-Renz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V., Frau Dr. Myrjam Straube	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V., Herr Dr. Joachim Kresken	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Einzelsachverständiger, Herr Prof. Dr. Henning Blume	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (schriftlich und mündlich)

3.1 Opioide

1. Einwand:

BAH

Bereits 2008 erläuterte ein Experten-Konsensus im Rahmen des Deutschen Schmerz- und Palliativtags, weshalb starke Schmerzmittel aus der Opioid-Klasse (Betäubungsmittel) hinsichtlich der Frage einer Substitution einer entsprechenden ärztlichen Verordnung der besonderen Betrachtung bedürfen. Denn jeder Austausch innerhalb eines Wirkstoffs oder zwischen unterschiedlichen Wirkstoffen erzeuge für den Patienten neue, vom Arzt zu begleitende Risiken, die in ihren Anforderungen einer Neueinstellung entsprächen. Selbst bei gleichem Wirkstoff und Wirkstoffmenge unterschiedlicher Präparate bestünden demnach für den Patienten spürbare Unterschiede hinsichtlich Kinetik und Bioverfügbarkeit. Die Schmerzexperten fordern daher seit vielen Jahren, alle retardierten Opioide der WHO-Stufe III grundsätzlich (und nicht nur bei unterschiedlicher Applikationsfrequenz!) von der Aut idem-Substitution auszuschließen. Die betroffenen Wirkstoffe sind: Oxycodon, Hydromorphon, Morphin, Fentanyl und Buprenorphin¹.

Beispielhaft sei an dieser Stelle auf das Opioidanalgetikum Hydromorphon verwiesen. Hier ist laut Fachinformation zu beachten, „dass Patienten nach erfolgter Einstellung (Titration) auf wirksame Dosen eines bestimmten Opioids nicht ohne ärztliche Beurteilung und sorgfältige[r] bedarfsorientierte[r] Neueinstellung auf ein anderes Opioid umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche, analgetische Wirkung nicht gewährleistet.“ (Fachinformation Palladon® retard)

Der G-BA hat in seiner Verfahrensordnung Kriterien für die Beurteilung von Wirkstoffen, deren Aut-idem-Substitution ausgeschlossen werden soll, festgelegt. Eines dieser Kriterien lautet „Empfohlenes Drug Monitoring oder Therapiekontrolle bei Ersetzung lt. Fachinformation“. Es stellt sich daher die Frage, weshalb der o.g. Hinweis in der Fachinformation bezüglich eines Fertigarzneimittels mit dem Wirkstoff Hydromorphon keine Beachtung fand.

Die klinische Relevanz der Unterschiede gleicher Wirkstoffe wird durch eine Praxisstudie zur Auswirkung von Umstellungen von WHO Stufe III-Opioiden an 424 Patienten eindrucksvoll belegt. In dieser Studie war für 85 % der Patienten die Umstellung mit einer signifikanten Schmerzzunahme, Nebenwirkungen und gravierenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität verbunden. Eine Querschnittbefragung der Teilnehmer ergab, dass 76,2 bzw. 42,7 % der durch die Umstellung Betroffenen, eine absolute Zunahme ihrer Schmerzintensität um mindestens eine bzw. zwei Stufe(n) auf der NRS-Skala (0-10) und mit 53,6 % über die Hälfte eine relative Zunahme um mindestens 30 % erfuhren. Es zeigte sich zusätzlich in allen Bereichen des alltäglichen Lebens eine deutliche umstellungsbedingte Zunahme der schmerzbedingten Beeinträchtigungen. Der Autor fasst zusammen: „Insgesamt erweist sich die Wirkstoff-identische Substitution stark wirksamer Opioid-Analgetika für Betroffene als schwerwiegende therapeutische Intervention, die entscheidend und nachhaltig Einfluss auf das Be-

¹ Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. Expertenconsensus zur qualitätsgesicherten Opioidversorgung von GKV-versicherten Schmerzpatienten. http://www.schmerz-therapie-deutschland.de/pdf/2008_04_Resolution.pdf

handlungsergebnis nimmt und bei der die Hälfte der Betroffenen mit einer signifikanten Verschlechterung der Schmerzintensität einhergeht.“²

Im Folgenden entstehen beim Patienten Irritationen, Einnahmefehler und eine abnehmende Compliance. Nicht zuletzt werden diese Parameter durch unterschiedliche Darreichungsformen, Farbe, Teilbarkeit, Aussehen der verschiedenen Präparate begünstigt. Eine gestörte Compliance fördert in letzter Konsequenz den Prozess der Chronifizierung und letztlich führt es zu Mehrkosten in der Versorgung.

In der Diskussion zur Substitution retardierter Opioid-Präparate wird darauf hingewiesen, dass geringfügige Dosisschwankungen (hier: -reduktion) infolge eines Präparatewechsels und der damit verbundene Schmerzdurchbruch mit einem schnellfreisetzenden Opioid abgefangen werden könne. Jedoch stellt sich die Frage, weshalb ein Schmerzdurchbruch denn überhaupt provoziert werden sollte. Dabei wird nicht verkannt, dass eine Bedarfsmedikation mit schnellfreisetzenden Opioiden ohnehin zu berücksichtigen ist. In diesem Zusammenhang ist zudem darauf hinzuweisen, dass nach Markterhebungen in der überwiegenden Zahl der Behandlungsfälle von einer Bedarfsmedikation bis auf weiteres abgesehen wird. Ziel muss sein, mögliche Schmerzspitzen durch Präparatewechsel von vornherein zu vermeiden.

Die Deutschen Schmerzliga hat in 2010 die im Versorgungsalltag auftretenden Probleme zum Anlass genommen, eine Petition mit über 72.000 Mitzeichnern einzureichen, in der zum Wohle der Schmerzpatienten gefordert wurde, stark wirksame Opioidanalgetika von der automatischen Austauschpflicht auszunehmen. Dies wurde damit begründet, dass die Einstellung auf starke Schmerzmedikamente ein mehrstufiger, aufwändiger und sehr sensibler Prozess sei. Ein ausschließlich ökonomisch und medizinisch nicht begründeter Austausch bei dieser Medikamentengruppe könne den Therapieerfolg und die Sicherheit von Schmerzpatienten erheblich gefährden. Denn selbst bei gleichem Wirkstoff und gleicher Dosis träten – bedingt durch unterschiedliche Technologien der Arzneimittelzubereitung – zwischen den verschiedenen Präparaten erhebliche Unterschiede in der Wirkung auf. Der Grund sei eine zwischen den Präparaten abweichende Freisetzung des Wirkstoffs, die zu veränderten Wirkspiegeln führen könne. So könne es durch den Austausch zu problematischen Über- oder Unterdosierungen kommen, die die Sicherheit der Patienten gefährde und vermehrt Schmerzen auslösen könne. Der zuständige Ausschuss des Bundestages hatte die Petition einstimmig beschieden und auch der Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages hatte sich eindeutig hinter die Forderung der Deutschen Schmerzliga gestellt. Allerdings hat sich daraus keine Verbesserung der Situation für die Schmerzpatienten ergeben.

Wenn auch zunächst zu begrüßen ist, dass zwei Opioid-Wirkstoffe Eingang in den Beschluss zur 2. Tranche gefunden haben, nämlich Oxycodon und Buprenorphin mit dem Austauschverbot unterschiedlicher Applikationshäufigkeit, ist aber die Einschränkung auf diese beiden Wirkstoffe und den ergänzenden Kriterien nicht nachzuvollziehen. Der Austausch dieser unterschiedlichen Applikationsformen ist praktisch schon jetzt nicht möglich.

Bewertung:

Über den Klarstellungsbedarf hinsichtlich der Wirkstoffe Buprenorphin und Oxycodon hinaus erkennt der G-BA unter Berücksichtigung seiner Kriterien, insbesondere der engen therapeutischen Breite, keinen Sachgrund, der eine Ausnahme vom Substitutionsgebot rechtfertigt.

² 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/

Es wird jedoch zusätzlich zu der bereits bestehenden Regelung in Teil A zu Hydromorphon auch eine Regelung in Teil B aufgenommen, nach der Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 12 bzw. 24 Std.) nicht gegeneinander ersetzt werden dürfen (vgl. Einwand 6).

Bei den anderen Opioiden wie Morphin, 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. 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, liegen nicht vor. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass infolge einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für die verordnende Ärztin / den verordnenden Arzt nach §§ 73 Abs. 5 Satz 2 i. V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V weiterhin die Möglichkeit besteht, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

Hinsichtlich der Fachinformation zu Hydromorphon ist anzumerken, dass sich die angeführten Hinweise zur Umstellung auf ein anderes Opioid und nicht auf einen wirkstoffgleichen Austausch beziehen.

Dass die Dosierung individuell anzupassen ist und eine regelmäßige Überprüfung durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt erfolgen sollte, steht außer Frage, diesbezüglich nehmen Opiode aber auch keine Sonderstellung gegenüber anderen verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ein. Hinweise zu einem erforderlichen Drug Monitoring oder vergleichbarer Anforderungen finden sich nicht.

Die vom Stellungnehmer angeführte explorative Querschnittsbefragung von Patientinnen/Patienten ist aufgrund eines erheblichen Verzerrungspotenzials durch das Studiendesign (u.a. Datenerhebung nur zu einem Zeitpunkt, fehlende Kontrollgruppe, offenes Design) und verschiedener anderer möglicher Verzerrungsfaktoren wie einem Selektionsbias hinsichtlich der Teilnehmer der Befragung und einer möglichen selektiven Information für eine Bewertung nicht ausreichend valide.

In den Angaben der Fachinformationen kommt die generell sehr individuelle Prägung der Schmerztherapie zum Ausdruck unabhängig von einem Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V. 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. Sie rechtfertigen daher nicht per se eine Ausnahme vom Austauschgebot des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V.

2. Einwand:

Bürgerinitiative Gesundheit

[...] Eine der wichtigsten Forderungen der „Koalition gegen den Schmerz“ war und ist, die Opiode der WHO-Stufe III aus der automatischen Austauschpflicht nach § 129 SGB V herauszunehmen. Die Koalition konnte erfolgreich auf die gravierenden Probleme aufmerksam machen, die daraus entstehen:

- Gefährdung des Patienten durch unterschiedliche Galenik und Freisetzungsprofile.
- Mangelnde Compliance durch ständig wechselnde Medikamentenpackungen. Die gestörte Compliance fördert den Prozess der Chronifizierung.
- Jeder Austausch eines Opioids kommt einer Neu-Einstellung des Patienten gleich.
- Vermehrtes Auftreten von Schmerzen und Nebenwirkungen durch den Austausch wirkstoffgleicher Opioide.
- Zusätzliche Kosten infolge vermehrter Arztbesuche, korrigierender Verordnungen, Krankenhauseinweisungen, Chronifizierung.

[...]

Der vorliegende Beschluss ist eine Farce: Lediglich zwei Wirkstoffe (Buprenorphin und Oxycodon) sind hier aufgeführt mit dem Zusatz, dass Präparate mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit nicht gegeneinander ausgetauscht werden dürfen. Für diesen Ausschluss bedarf es keines Beschlusses des G-BA, denn ein solcher Austausch ist, unabhängig vom Wirkstoff, generell schon seitens des BfArm/Bundesopiumstelle nicht möglich. Die gravierenden Probleme für die Patienten durch die weiterhin mögliche aut idem-Substitution der Opioide bleiben unverändert bestehen.[...]

Wir fordern hiermit noch einmal eindringlich, dass jeder einzelne Wirkstoff der Substanzgruppe der Opioide der WHO-Stufe III aus der aut idem-Substitution ausgeschlossen wird – unabhängig von der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1.

3. Einwand:

DGS

Während ein Austausch bei vielen Medikamenten problemlos möglich ist, zeigte sich sehr früh schon, dass der Austausch von Opioiden bei wirkstoffgleichem und dosisgleichem Austausch bei vielen Patienten zu massiven Problemen führte.[...]

Es kam nicht nur zu Überdosierungen, sondern auch zu Unterdosierungen am Ende des Dosisintervalls. Diese Probleme traten nicht nur beim Wechsel von Originalpräparat auf Generika auf, sondern ebenso beim Wechsel von Generika auf Originalpräparate.[...]

Diese Beobachtungen waren Anlass für die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin, eine wissenschaftliche Untersuchung zu dieser Frage durchzuführen³.

Prinzipiell ist zu beobachten, dass durch die unterschiedliche Galenik bei Substanz- und Dosisgleichheit Opiate sehr unterschiedlich wirken können und dies für den Patienten direkt spürbar ist.[...]

Wirkstoffschwankungen mit niedrigeren Dosierungen am Ende des Dosierintervalls führen zu Entzugssymptomatik, Verlust der Fahr- und Arbeitsfähigkeit und erfordern deshalb eine Neueinstellung der Patienten.[...] Für die Patienten bedeutet dies häufig Verlust der wiedergewonnenen Arbeitsfähigkeit, zahlreiche Arztbesuche mit Neueinstellung und persönliche Risiken durch relative Über- und Unterdosierung.

³ 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/

Die gravierenden Unterschiede der einzelnen Darreichungsformen bei Substanzgleichheit und Wirkgehaltgleichheit resultieren aus der unterschiedlichen Galenik. Diese bewirkt, dass das wirksame aktive Medikament in unterschiedlicher Konzentration zu verschiedenen Zeiten freigesetzt wird. Bereits die Größe der Tablette spielt hier eine Rolle für die Verweildauer im Magen, in der der schnell lösliche Anteil einer dualen Galenik freigesetzt wird und dann mit der Magenentleerung zu massiven Konzentrationsanstiegen in kurzer Zeit führen kann. Bei einer kleineren Tablette, die schneller den Magen verlässt bei entsprechender Peristaltik, tritt dieses Phänomen beispielsweise nicht auf. So hat bereits die Tablettengröße massiven Einfluss auf die Dosierung im Zeitintervall. Da die relative Über- und Underdosierung von Opiaten für Patienten tatsächlich eine Gefährdung darstellt, Verkehrsfähigkeit und Arbeitsfähigkeit gefährdet, sind dies gravierende Einschnitte in die Lebensführung des Patienten.

Die Argumentation, mit dem Aut-idem-Kreuz könnten Ärzte einen Austausch problemlos zu verhindern, greift zu kurz, da unter der bestehenden Regressandrohung Ärzte nicht bereit sind, die Kosten für die Pharmakotherapie ihrer Patienten auf eigenes Risiko durchzuführen.

Dennoch ist festzuhalten, dass durch den Pflichtaustausch von Opioiden im Rahmen der Rabattierung höhere Kosten für das Gesundheitssystem entstehen durch Zusatzmedikation, Verlust von Arbeitsfähigkeit, häufigeren Arztbesuchen durch Neueinstellung und notwendige Komedikation.

Bezüglich des Kriteriums „Drug-Monitoring im Falle einer Umstellung laut Zulassung und Fachinformation“ verweisen wir beispielhaft auf das Opioidanalgetikum Hydromorphon. Hier ist laut Fachinformation zu beachten, „dass Patienten nach erfolgter Einstellung (Titration) auf wirksame Dosen eines bestimmten Opioids nicht ohne ärztliche Beurteilung und sorgfältige[r] bedarfsorientierte[r] Neueinstellung auf ein anderes Opioid umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche, analgetische Wirkung nicht gewährleistet.“ Die Fachinformationen der meisten Opiode enthalten entsprechende Hinweise zur individuellen ärztlichen Begleitung der Therapie bei Ein- bzw. Umstellung. Dies ist ein Beleg für die Sensibilität dieser Substanzklasse, die daher nach § 129 SGB V nicht austauschbar ist.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1.

Aus den Angaben in den Fachinformationen lässt sich nicht ableiten, dass die Kriterien des G-BA für einen Ausschluss der Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel erfüllt sind. Vielmehr kommt darin die generell sehr individuelle Prägung der Schmerztherapie zum Ausdruck, unabhängig von einem Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V. 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. Sie rechtfertigen daher nicht per se eine Ausnahme vom Austauschgebot des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V.

Die vom Stellungnehmer angeführte explorative Querschnittsbefragung von Ärztinnen und Ärzten weist bereits aufgrund des gewählten Studiendesigns (u.a. Datenerhebung nur zu einem Zeitpunkt, fehlende Kontrollgruppe, offenes Design) ein erhebliches Verzerrungspotenzial auf. Hinzu kommen andere limitierende Faktoren wie ein möglicher Selektionsbias hinsichtlich der Teilnehmer der Befragung unter Berücksichtigung einer Rücklaufquote von nur 27,9%, denn es ist unklar, ob vornehmlich die Ärztinnen und Ärzte geantwortet haben, die einer Substitution besonders kritisch gegenüber stehen. Insgesamt kann eine selektive Information nicht ausgeschlossen werden. Die Studie ist insofern für eine Bewertung hinsichtlich der Aufnahme bestimmter Opiode in die Anlage VII Teil B nicht ausreichend valide.

Anzumerken ist jedoch, dass in einer dazu vom Stellungnehmer beigefügten Publikation⁴ das Erfordernis einer individuellen Prüfung unterstützt wird. Danach bestünde das Ziel darin, individuelle Risikoprofile für eine möglicherweise problematische Umstellung anhand therapieunabhängiger und behandlungsabhängiger Risikofaktoren zu entwickeln. In der Publikation wird ein individualisiertes Vorgehen anhand eines Kriterienkatalogs vorgeschlagen.

Solche Aspekte sind jedoch nicht abstrakt generell zu beschreiben, sondern können einen Ausschluss vom Austausch im jeweiligen Einzelfall rechtfertigen.

Soweit darauf hingewiesen wird, 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, wird diese Einschätzung 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 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.

4. Einwand:

DPhG

Aufnahme aller Opioid-Analgetika in retardierten Arzneiformen gefordert

[...] Die Grundversorgung erfolgt stets mit Retardpräparaten, um das Ziel möglichst konstanter Wirkspiegel ("the flatter ... the better") zu erreichen. Vor allem dürfen die Blutspiegel am Ende des Dosierungsintervalls nicht unter die von dem jeweiligen Patienten benötigte Konzentration absinken, was zu "End-of-dose-Schmerz"-Phänomenen führen würde, verbunden mit dem verstärkten Auftreten von Durchbruchschmerzen.

[Abb.]

Zu dieser Problematik ist festzustellen, dass sich die Schmerztherapie in Deutschland– nicht zuletzt durch die Verfügbarkeit optimierter Retardpräparate – in den letzten Jahren signifikant verbessert hat, so dass Durchbruchschmerzepisoden erheblich seltener auftreten. Hierfür gibt es mannigfaltige Belege. Diese erfreuliche Situation darf nicht dadurch "ausgehebelt" werden, dass nach der Substitution verstärkt Durchbruchschmerzen auftreten, die – der Empfehlung in den Tragenden Gründen folgend – dann durch kurzwirksame Analgetika zu behandeln wären.

Durch Aut-idem-Umstellung auf ein anderes Opioid-Retardpräparat kann sich die Wirksamkeit oder Verträglichkeit der Therapie verändern, was Schmerzpatienten sofort direkt spüren. Die in der Dauertherapie eingesetzten Retardpräparate können, bedingt durch die galenische Form, einen unterschiedlichen Retardierungsgrad aufweisen, der wiederum zu einer

4 Überall M; Müller-Schwefe G. 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?

abweichenden Wirkdauer führt. Daher ist eine generische Substitution hier grundsätzlich risikobehaftet.

Zulassung generischer Opioid-Retardpräparate

[...] Die vom Retardierungsgrad der Präparationen abhängige "Wirkdauer" ist jedoch bis heute nicht Gegenstand der Bioäquivalenzprüfung. Daher können sich die zugelassenen Produkte in dieser Qualität unterscheiden. Zur Abschätzung der Wirkdauer im Rahmen von pharmakokinetischen (Bioäquivalenz)Studien eignen sich vor allem die bei Untersuchungen nach Mehrfachapplikation (Steady-state-Studien) am Ende des Dosierungsintervalls verbleibenden Restkonzentrationen des Wirkstoffs (sog. Trough-values). Diese stellen bei den Untersuchungen den wichtigsten Indikator für die (vergleichbare) Wirksamkeit dar. Allerdings wurden in der Vergangenheit solche Steady-state-Studien nicht generell für die Zulassung gefordert – und wenn, dann stellten die Trough-values nicht systematisch einen in die Bewertung einbezogenen Parameter für die Entscheidung über Bioäquivalenz dar. Insofern wird eine äquivalente Wirkdauer durch die Zulassung aufgrund von Bioäquivalenzstudien nicht in allen Fällen gewährleistet.

Grundsätzliche Problematik der Bioäquivalenz bei Opioiden im Steady-state

Bioäquivalenzstudien mit Opioiden an gesunden Probanden sind insofern problematisch, als sie bei höheren Dosierungen mit dem nicht unerheblichen Risiko einer Atemdepression (bis hin zum Atemstillstand) verbunden sind. Dies gilt in besonderem Maße für Studien mit multipler Arzneimittelgabe (Steady-state-Studien), die grundsätzlich nur unter gleichzeitiger Gabe von Opiatantagonisten medizinisch vertretbar sind, um dieses Risiko zu vermeiden.

Dadurch werden jedoch gleichzeitig die Effekte der Opioide auf die Magen-Darm-Physiologie unterbunden, so z.B. auch die medikationsinduzierte Behinderung der Magenentleerung, die die eigene Wirksamkeit erheblich verändern kann. Angesichts der Tatsache, dass diese Effekte im Rahmen der Bioäquivalenzstudien durch die notwendige Antagonisierung unterbunden sind, lassen sich die Verhältnisse letztlich nicht mit der realen Situation beim Patienten vergleichen.

In diesem Umstand liegt somit ein grundsätzliches Problem des Bioäquivalenznachweises bei Opioid-Retardpräparaten im Steady-state, vor allem hinsichtlich möglicher Schlussfolgerungen auf therapeutische Äquivalenz bei Patienten. Um in diesem Sinne eine definitive vergleichende Bewertung der Präparate vornehmen zu können, müssten Bioäquivalenzbelege im Steady-state bei Schmerzpatienten verlangt werden. Einzelne hierzu vorliegende Studien verdeutlichen, dass das Verhalten der Retardpräparate unter diesen Bedingungen signifikant verändert sein kann.

[Abb.: unveröffentlichte Daten, 1996]

Die starke Fluktuation der Plasmaprofile ist dabei darauf zurückzuführen, dass die Tabletten über längere Zeiträume im Magen verbleiben, dort den Wirkstoff teilweise freisetzen und die Lösung des Arzneistoffs schubweise – und nicht kontrollierbar – in den Darm entleert wird. Die besondere Problematik in diesem Zusammenhang ist, dass die verschiedenen Präparate sehr unterschiedlich empfindlich für solche Veränderungen in der Magen-Darm-Physiologie sein können. So werden z.B. größere oder eckige Tabletten den Magen schlechter verlassen können als kleinere oder oblong geformte.

Abschätzung der Wirkdauer aus Plasmaprofilen nach Einmalgabe

Zur Abschätzung des Retardierungsgrades nach Einmalgabe der Präparate wird oftmals der Parameter Halbwertsdauer (HWD) herangezogen. Bei Anwendung dieser Größe auf öffent-

lich zugängliche Informationen zur Bioverfügbarkeit diverser oraler Opioid-Retardpräparate haben sich deutliche Unterschiede erkennen lassen⁵. So wurden z.B. bei 13 generischen Morphin-Retardpräparaten eine Schwankungsbreite zwischen 5,5 und 13 Stunden für diesen Parameter festgestellt. Solche Unterschiede sind zweifellos therapeutisch relevant und würden bei einem unbedachten Produktaustausch zu Problemen für den Schmerzpatienten mit dem Risiko verstärkter Schmerzattacken am Ende des Dosierungsintervalls führen. Auf diesen grundsätzlichen Überlegungen fußend wurde vor einer generischen Substitution mit Opioid-Retardpräparaten verschiedentlich gewarnt^{6 7}. Eine dieser Arbeiten stammt bemerkenswerterweise von einem ehemaligen Präsidenten des BfArM.

Befunde aus Querschnittsuntersuchungen

Dieses potentielle Risiko wurde zwischenzeitlich auch durch Ergebnisse einer standardisierten Querschnittsbefragung aus dem Praxisalltag bestätigt⁸. [...] Deren Abqualifizierung aufgrund eines postulierten "Verzerrungspotentials" ist nicht gerechtfertigt. Hier wird eine nur theoretisch begründete Einschätzung den klinischen Beobachtungen gegenübergestellt – ein Vorgehen, das im Interesse der betroffenen Patienten keinesfalls akzeptabel erscheint.

In der mündlichen Anhörung wird vom Sachverständigen Prof. Blume noch darauf hingewiesen, dass Fentanyl-Pflaster vor Ablauf der vorgesehenen Applikationsdauer gewechselt werden müssten, weil bei normaler Tragedauer am dritten bzw. vierten Tag etwa 25 % der Schmerzpatienten nicht mehr ausreichend therapiert seien.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1.

Aus den Angaben in den Fachinformationen lässt sich nicht ableiten, dass die Kriterien des G-BA für einen Ausschluss der Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel erfüllt sind. Vielmehr kommt darin die generell sehr individuelle Prägung der Schmerztherapie zum Ausdruck, unabhängig von einem Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V. 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. Sie rechtfertigen daher nicht per se eine Ausnahme vom Austauschgebot des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V.

Die vom Stellungnehmer angeführten Unterschiede in den Halbwertsdauern von retardierten Morphinpräparaten, die händisch aus mittleren Plasmakonzentrationszeitkurven ermittelt wurden, lassen sich anhand der Fachinformationen nicht verifizieren. Das Präparat mit der

5 Güttler, K.: [Opioid effects - galenics make the difference]. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 47/4 (2012) 224-230.

6 Schweim, H.G., and Wasem, J.: Zur Austauschbarkeit von stark wirksamen Analgetika im Rahmen der Aut-idem-Regelung. *PZ* 153/22 (2008) 62-66.

7 Dickman, A. and Gibbs, M.: The problem with generic scribs for m/r strong opioids. *Prescriber* 18/20 (2007) 44-49.

8 Ueberall, M.A. and Mueller-Schwefe, G.: Häufigkeit und Verlauf medizinisch nicht indizierter Umstellungen einer Therapie mit stark wirksamen Opioidanalgetika aus ärztlicher Sicht - mehr Folgen als vermutet mit zahlreichen Konsequenzen für Patient und Arzt. *MMW.Fortschr.Med.* 151/Suppl. 1 (2009) 18-23.

Halbwertsdauer von 13 Std. ist nicht mehr am Markt verfügbar ist. Die übrigen Angaben unterscheiden sich nicht wesentlich.

Die vom Stellungnehmer angeführte explorative Querschnittsbefragung von Ärztinnen und Ärzten weist bereits aufgrund des gewählten Studiendesigns (u.a. Datenerhebung nur zu einem Zeitpunkt, fehlende Kontrollgruppe, offenes Design) ein erhebliches Verzerrungspotenzial auf. Hinzu kommen andere limitierende Faktoren wie ein möglicher Selektionsbias hinsichtlich der Teilnehmer der Befragung unter Berücksichtigung einer Rücklaufquote von nur 27,9%, denn es ist unklar, ob vornehmlich die Ärztinnen und Ärzte geantwortet haben, die einer Substitution besonders kritisch gegenüber stehen. Insgesamt kann eine selektive Information nicht ausgeschlossen werden. Die Studie ist insofern für eine Bewertung nicht ausreichend valide.

Der G-BA hält es weiterhin für sachgerecht, darauf hinzuweisen, dass in den Fachinformationen zu Opioidanalgetika Informationen dahingehend zu finden sind, dass neben den Retardformulierungen gegebenenfalls auf eine Bedarfsmedikation zurückzugreifen ist. Diese Angaben beziehen sich nicht auf einen Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V, sondern gelten generell und bringen die sehr individuelle Prägung der Schmerztherapie zum Ausdruck.

Bei den Fentanyl-Pflastern, die austauschbar sind, handelt es sich ausschließlich um Matrixpflaster. In den meisten Fachinformationen finden sich Hinweise, dass es notwendig sein kann, das Pflaster schon nach 48 Stunden zu wechseln. Teilweise beziehen sich diese auf den Therapiebeginn, es finden sich aber auch generelle Hinweise für die Fälle, in denen ein früherer Wechsel erforderlich sein kann.

5. Einwand:

Hexal

Die zusätzliche flankierende Regelung, die in der 2. Tranche aufgenommen wurde, zur Möglichkeit des Austauschs von Arzneimitteln, die gleichzeitig dem Anwendungsbereich des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) und der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) unterfallen, dient der Klarstellung für den Gebrauch in der alltäglichen Praxis. Dies begrüßen wir sehr.

Allerdings sind wir der Meinung, dass weitere orale retardierte Opioide und transdermale Opioide auf die Substitutionsausschlussliste aufgenommen werden sollten. Unter den oralen retardierten Opioide betrachten wir folgend Morphin, Hydromorphon, Tilidin und Tramadol und unter den transdermalen Opioiden Fentanyl.

Orale retardierte Opioide

Bei den oralen retardierten Opioiden liegen in der Regel keine Bioäquivalenz-Studien der Generika untereinander vor, sondern meist ist der jeweilige Erstanbieter das Referenzprodukt. Dadurch ist kein direkter Vergleich der generischen Arzneimittel untereinander möglich und es entstehen Unschärfen in Bezug auf die Bioverfügbarkeits- und Freisetzungskriterien. Auch bei Vorliegen von Bioäquivalenz-Studien sind in gewissem Maße unterschiedliche Freisetzungskinetiken möglich: Dadurch sind höhere Spitzenkonzentrationen und niedrigere Konzentrationen am Ende der Wirkdauer möglich, welche zu klinisch relevanten Überdosierungen und passageren Entzugserscheinungen oder Durchbruchschmerzen führen können. Diese wiederum können zur Notwendigkeit weiterer Arztbesuche sowie zu Zusatzmedikation führen.

Unterschiedliche Hilfsstoffzusammensetzungen können Unverträglichkeiten auslösen, die zur Notwendigkeit weiterer Arztbesuche sowie erneuter Medikamentenumstellung führen können.

Orale Opioide gehören gemäß „Gute Substitutionspraxis“ der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V. zu den Wirkstoffen, für die während einer laufenden Therapie spezielle Voraussetzungen für eine Substitution gewährleistet sein müssen (u. a. die Aufrechterhaltung möglichst gleichmäßiger Wirkspiegel z. B. bei der Behandlung chronischer Schmerzen)⁹. Gerade bei Retardpräparaten mit geringer therapeutischer Breite sollte eine Substitution vermieden werden, da bereits geringe Plasmakonzentrationschwankungen relevante Auswirkungen auf Wirksamkeit und Verträglichkeit haben können.

Eines der geforderten Kriterien ist ein gemäß der Fachinformation über die Phase der Therapieeinstellung hinausgehendes Drug Monitoring bzw. eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle. Bei den oralen retardierten Opioiden bedarf es zumindest einer sorgfältigen und regelmäßigen Überprüfung, ob und in welchem Ausmaß die Behandlung fortzuführen ist.

Transdermale Opioide

Bezüglich der transdermalen Opioide ist unserer Meinung nach aus den folgenden Gründen eine Aufnahme von Fentanyl zu berücksichtigen:

Da es sich bei transdermalen Pflastern um Arzneimittel handelt, „...deren Resorption durch die Eigenschaften der Applikationsform determiniert wird...“, darf gemäß „Gute Substitutionspraxis“ der DPhG eine Substitution „...nur erfolgen, wenn [...] zuverlässige Bioäquivalenzdaten für das zur Substitution vorgesehene Arzneimittel (im Vergleich zum bisher eingesetzten) vorliegen⁹. Letzteres kann aufgrund der geltenden Voraussetzungen für Bioäquivalenz nur im Fall eines generischen Pflasters gegenüber dem Erstanbieter-Präparat zutreffen, nicht aber beim Austausch zwischen verschiedenen generischen Pflastern untereinander.

Werden die unterschiedlichen Klebstoffzusammensetzungen der Pflaster nicht berücksichtigt, kann es bei einem Präparatewechsel zu Pflasterunverträglichkeiten oder schlechterer Pflasterhaftung (und infolgedessen zu einer reduzierten Wirksamkeit) kommen.

Explizit sei nochmal auf die Fentanyl-Pflaster eingegangen, referenzierend auf folgenden Text aus den Tragenden Gründen, Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (2. Tranche): *„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.“* Der letzten Aussage: *„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“*, stimmen wir nicht zu.

Laut der Fachinformation von Fentanyl-HEXAL (transdermal), Stand 7/2013:

„Zur Behandlung von Schmerzdurchbrüchen benötigen die Patienten möglicherweise periodisch zusätzliche Dosen eines kurz wirkenden Analgetikums.“

In der uns zur Verfügung stehenden Literatur findet man fast ausschließlich Studien zu tumorbedingten Durchbruchschmerzen. Je nach Studie sind die Angaben zum Auftreten von Schmerzdurchbrüchen sehr unterschiedlich, können aber unter Umständen sehr hoch sein. Allerdings ist bei weitem nicht jeder Patient von Durchbruchschmerzen betroffen. Tumorbedingte Durchbruchschmerzen treten häufig auf (bei 19-95 % der Tumorpatienten; im Median 2-6 mal pro Tag), haben in der Regel einen akuten Beginn (max. Schmerzintensitäten werden 3-5 Minuten nach Attackenbeginn von 40-60 % der Betroffenen berichtet), eine kurze

⁹ Blume et al. „Gute Substitutionspraxis“ der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V., 24.02.2014. http://www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionspraxis.pdf; aufgesucht am 02.06.2015

Dauer (bei $\sim 2/3 \leq 30$ Minuten) und sind durch eine hohe, nicht selten unerträgliche Schmerzintensität (8-10 auf der NRS11) gekennzeichnet¹⁰.

Zu nicht-tumorbedingten Durchbruchschmerzen haben wir in der uns zur Verfügung stehenden Literatur nur einen Review-Artikel gefunden, der die Prävalenz für Nicht-Tumordurchbruchschmerzen mit 48-74 % angibt¹¹. Unserer Meinung nach kann man daraus nicht schließen, dass „fast alle“ Patienten, die ein Fentanylpflaster verordnet bekommen von Durchbruchschmerzen betroffen sind und zusätzlich mit schnell freisetzenen Opioiden therapiert werden müssen.

Um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Durchbruchschmerzen zu minimieren und somit der zusätzlichen Gabe eines schnell bzw. kurz wirksamen Analgetikums zu entgehen, muss die Therapiesicherheit durch ein Austauschverbot von wirkstoffgleichen Arzneimitteln bei den transdermalen Opioiden erfolgen. Durch ein Austauschverbot wird die Adhärenz des Patienten erhöht, da keine Verunsicherung durch einen Präparatewechsel erfolgt.

Aufgrund der oben aufgeführten Ausführungen sind wir der Meinung, dass Morphin, Hydro-morphon, Tilidin, Tramadol und Fentanyl auf die Substitutionsausschlussliste mitaufgenommen werden müssen.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1.

Hilfsstoffunverträglichkeiten sind individuell zu prüfen. Sie lassen sich nicht abstrakt generell beschreiben.

Dass die Dosierung individuell anzupassen ist und eine regelmäßige Überprüfung durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt erfolgen sollte, steht außer Frage, diesbezüglich nehmen Opiode aber auch keine Sonderstellung gegenüber anderen verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ein. Hinweise zu einem erforderlichen Drug Monitoring oder vergleichbarer Anforderungen finden sich nicht.

Auch in der Fachinformation des Präparates Fentanyl-Hexal (Stand 7/2013) ist neben der vom Stellungnehmer zitierten Angabe unter Abschnitt 4.4 folgende Information aufgenommen:

„Durchbruchschmerzen

Studien haben gezeigt, dass fast alle Patienten, trotz Behandlung mit einem Fentanyl-Pflaster, zusätzlich mit einem starken, schnell freisetzenen Arzneimittel behandelt werden müssen, um Durchbruchschmerzen zu stillen.“

Unbenommen von der Frage, wie groß der Anteil der Patienten mit Auftreten von Durchbruchschmerzen tatsächlich ist, zeigt sich beispielhaft an diesen Angaben, dass verschiedene Faktoren individuell die Therapie beeinflussen können unabhängig von einem Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V. 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“)

10 DGS-PraxisLeitlinie Tumorbedingte Durchbruchschmerzen. Version: 2.0 für Fachkreise. April 2013. (Aussage IV.2 in Über-
all). <http://www.DGS-PraxisLeitlinien.de>, aufgesucht am 02.06.2015

11 Manchikanti et al. Breakthrough Pain in Chronic Non-Cancer Pain: Fact, Fiction, or Abuse; Pain Physician 2011; 14:E103-
E117. http://www.painphysicianjournal.com/crrent_issue_vw.php?journal=60&code=1443&issue=past_issue, aufge-
sucht am 02.06.2015

zu prüfen und zu bewerten. Sie rechtfertigen daher nicht generell eine Ausnahme vom Austauschgebot des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V.

6. Einwand:

Aristo Pharma

Aufnahme von Hydromorphon

Wir beantragen die Einbindung einer Regelung zu Hydromorphon Retardtabletten in den Teil B der Anlage VII, da – analog zu Oxycodon Retardtabletten mit unterschiedlicher Wirkdauer – auch Hydromorphon Retardtabletten mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit verfügbar sind.

Die für Hydromorphon Aristo® long 4/8/16/32 mg Retardtabletten verwendete Rezeptur basiert auf einer neu entwickelten pharmazeutischen Technologie, die eine kontinuierliche Wirkstoff-Freisetzung über 24 Stunden ermöglicht. Als Dosierung wird deshalb die Einnahme von einer Retardtablette pro Tag empfohlen (1-mal 1). Im Vergleich zu etablierten generischen Hydromorphon Retardtabletten, die eine zweimal tägliche Einnahme erfordern (2-mal 1), entspricht die mögliche Dosisstärke von 4/8/16/32 mg bei Applikation von Hydromorphon Aristo® long 4/8/16/32 mg Retardtabletten bereits der Tagesdosierung.

Einem unkontrollierten, d. h. nicht ärztlich überwachtem Wechsel des Dosierungsschemas stehen relevante klinische Beeinträchtigungen entgegen. So wird in der Fachinformation (Kapitel 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“) ausgeführt, dass bei einem Wechsel des Dosierungsschemas von einer 16 mg Tablette auf zwei 8 mg Tabletten Vorsicht geboten ist. Eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel, jedoch mit anderer Applikationshäufigkeit, ist somit nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich.

Darüber hinaus ist die Applikationshäufigkeit gemäß der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung nicht zwingend umfasst, obgleich sie für die Austauschbarkeit ein therapeutisch relevantes Unterscheidungskriterium im Übrigen wirkstoffgleicher Hydromorphon-Retardtabletten mit gleicher Darreichungsform und Wirkstärke darstellt.

Wir bitten um eine Prüfung des Sachverhaltes und um einen Ausschluss der Austauschbarkeit von Hydromorphon Retardtabletten: Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.

In der mündlichen Anhörung weist der Stellungnehmer darauf hin, dass bei einer Nicht-Aufnahme in Teil B fälschlicherweise der Eindruck erweckt werde, dass eine Substitution möglich sei.

Bewertung:

Zu Hydromorphon besteht bereits eine Regelung in Anlage VII Teil A, nach der Präparate in den Darreichungsformen „Retardtabletten“ und „Hartkapseln, retardiert“ mit einer Applikationshäufigkeit 2x täglich austauschbar sind.

Der G-BA kommt dem Einwand nach und nimmt zusätzlich zur Regelung in Teil A auch eine Regelung zu Hydromorphon in Teil B auf, nach der Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 12 bzw. 24 Std.) nicht gegeneinander ersetzt werden dürfen.

7. Einwand:

Janssen-Cilag

[...] Es ist verwunderlich, dass in der bisher vorgeschlagenen Liste ausschließlich Arzneimittel aufgenommen wurden, die laut § 129 Abs. 2 iVm § 4 Abs. 1 litera f des Rahmenvertrags ohnehin nicht ausgetauscht werden dürfen, da betäubungsmittelrechtliche Vorschriften einem Austausch entgegenstehen. Es ergibt sich aus den vom Gemeinsamen Bundesausschuss selbst zitierten Vorgaben des BfArM bzw. der Bundesopiumstelle, dass Betäubungsmittel mit unterschiedlicher Beladungsmenge oder Freisetzungsrate bzw. unterschiedlicher Applikationshäufigkeit nicht der aut-idem Regelung unterfallen. Für eine zusätzliche (klarstellende) Regelung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss besteht insoweit weder ein Bedarf noch eine Berechtigung. Dies gilt umso mehr, als die Liste der aufgenommenen Wirkstoffe unvollständig ist. Diese Unvollständigkeit ist geeignet, in den Apotheken Verstöße gegen das Betäubungsmittelrecht zu befördern, da im Wege eines Umkehrschlusses interpretiert werden könnte, dass alle in der Anlage VII nicht explizit aufgeführten Wirkstoffe aut-idem austauschbar sind. Eine unvollständige Liste verstößt zudem gegen den Gleichheitsgrundsatz. Medizinische Gründe wurden gar nicht berücksichtigt.

Aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH sind sowohl die Wirkstoffe Hydromorphon als Retardtablette als auch Fentanyl in transdermaler Applikation ebenfalls auf die Substitutionsliste Teil B aufzunehmen.

Begründung:

- Hydromorphon-Retardtabletten sind genauso wie Oxycodon Retardtabletten mit unterschiedlichen Wirkdauern verfügbar (12 bzw. 24 Stunden). [...] Wie vom G-BA richtig ausgeführt, sind Präparate mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit, sprich unterschiedlicher Wirkdauer, nicht gegeneinander austauschbar, was sich nach sachgerechter Auslegung der Anforderungen an den Austausch von Betäubungsmitteln insbesondere unter Berücksichtigung der betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften ergibt.

Hydromorphon-Retardtabletten unterschiedlicher Hersteller mit 1x täglicher Applikation (24 Stunden Wirkdauer) weisen bei gleicher Wirkstärke unterschiedliche Beladungsmengen auf. Aus der Fachinformation von Jurnista[®] 8 mg ist zum Beispiel ersichtlich, dass 8,72 mg Hydromorphonhydrochlorid an Wirkstoff enthalten ist. Die beiden anderen Hydromorphon-Retardtabletten mit einer Wirkdauer von 24 Stunden hingegen enthalten 8 mg Hydromorphonhydrochlorid (Fachinformationen Hydromorphon Aristo long, Hydromorphon neuraxpharm 1x täglich). Auch wenn man die Wirkstärke in Hydromorphon ausdrückt, stehen 7,12 mg (Jurnista[®]) und 7,09 mg gegenüber.

Die abgegebene Menge des Betäubungsmittels durch die Apotheke muss der verordneten Gewichtsmenge entsprechen (§ 9 Abs. 1 Nr. 3 iVm § 12 Abs. 1 BTMVV). Da die Gewichtsmengen der oben genannten Präparate unterschiedlich sind, kann hier auch kein Austausch erfolgen.

- Neben dem Originator Durogesic[®] SMAT sind über 20 weitere fentanylhaltige Matrixpflaster mit unterschiedlichen Beladungen verfügbar.
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 Wirk-

stoffmengen (Beladungsmenge) der Pflaster übereinstimmen¹². Deshalb sollten die insofern nicht austauschbaren fentanylhaltigen Matrixpflaster ebenfalls in die Substitutionsliste aufgenommen werden.

Unter Punkt 4.4 findet sich in der Fachinformation von Durogesic® SMAT folgender Warnhinweis: „Bei dem Wechsel zwischen verschiedenen fentanylhaltigen Systemen ist zur Sicherstellung der kontinuierlichen Schmerzstillung eine zusätzliche ärztliche Überwachung und Aufklärung der Patienten über die Anwendung (eventuell wie bei Neueinstellung) angeraten“.

Ein Wechsel des fentanylhaltigen Systems wäre durch eine Substitution in der Apotheke gegeben, ohne dass der Arzt im Normalfall davon informiert wird. Dieser Warnhinweis bedeutet, dass im Fall einer Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel eine mit einem Drug Monitoring vergleichbare Anforderung unter ärztlicher Kontrolle gestellt wird.

Somit nehmen Fentanylpflaster eine Sonderstellung gegenüber anderen verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ein. Die Begründung dafür liegt in den Richtlinien zum Nachweis der Bioäquivalenz der unterschiedlichen fentanylhaltigen Pflaster. Durch die Bandbreite der Bioäquivalenz eines Generikums zum Referenzprodukt kann es im Fall der Fentanylpflaster zu einer bis zu 20% höheren oder niedrigeren Abgaberate kommen, als beim Referenzprodukt¹³. Der Austausch dieser beiden Pflaster kann somit zu unbeabsichtigten Dosisveränderungen führen, vor allem, wenn er gleichzeitig mit einer ungewollten Dosissteigerung einhergeht. Somit kann die Umstellung der Patienten auf ein Pflaster eines anderen Herstellers zu einer unbeabsichtigten Dosiserhöhung oder –reduktion mit entsprechenden klinischen Symptomen der Überdosierung (z.B. Übelkeit, Sedierung) bzw. Unterdosierung (z.B. Schmerzen, Entzug) führen¹³. Daher sind auch aus Gründen der Patientensicherheit die verschiedenen Fentanyl-Pflaster nicht austauschbar.

Bewertung:

Für die in Anlage VII nicht aufgeführten Wirkstoffe gelten die gesetzlichen Regelungen gemäß § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V.

Zu Hydromorphon besteht bereits eine Regelung in Anlage VII Teil A, nach der Präparate in den Darreichungsformen „Retardtabletten“ und „Hartkapseln, retardiert“ mit einer Applikationshäufigkeit 2x täglich austauschbar sind.

Der G-BA kommt dem Einwand nach und nimmt zusätzlich zur Regelung in Teil A auch eine Regelung zu Hydromorphon in Teil B auf, nach der Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 12 bzw. 24 Std.) nicht gegeneinander ersetzt werden dürfen.

12 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Häufig gestellte Fragen zur Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (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

13 Prof. Stefan Grond. Sind transdermale therapeutische Systeme (TTS) in der Schmerztherapie austauschbar? Klinikarzt – Sonderdruck 2005

Zu Hydromorphon-Retardtabletten mit Applikationshäufigkeit 1 x täglich:

Folgende Angaben sind in den Fachinformationen zur Zusammensetzung der 1x täglich einzunehmen Hydromorphon-Präparate (JURNISTA 8 mg, Stand 4/2014; Hydromorphon Aristo® long 8 mg, Stand 11/2013) zu finden:

- JURNISTA® 8 mg: enthält 8,72 mg und setzt 8 mg Hydromorphonhydrochlorid frei
- Hydromorphon Aristo® long 8 mg: enthält 8 mg Hydromorphonhydrochlorid

Wie auch der Stellungnehmer darlegt, sind die Gewichtsmengen des enthaltenen Betäubungsmittels bei diesen Präparaten unterschiedlich. Insofern besteht vor dem Hintergrund der zu beachtenden betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften (vgl. § 9 Abs. 1 Nr. 3 BtMVV) diesbezüglich kein zusätzlicher Klarstellungsbedarf in Anlage VII Teil B.

Zu Fentanyl-Pflastern:

Auch bei den Fentanyl-Pflastern sind Pflaster mit unterschiedlichen Beladungsmengen bereits nach den betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften nicht austauschbar, da ein Pflaster mit anderer Beladungsmenge nicht den Angaben auf der Verordnung gemäß § 9 Abs. 1 Nr. 3 BtMVV entsprechen würde. Es besteht diesbezüglich kein Klarstellungsbedarf.

Der in einigen der Fachinformationen (z.B. Durogesic SMAT, Stand 7/2015) zu findende Hinweis, dass bei dem Wechsel zwischen verschiedenen fentanylhaltigen Systemen zur Sicherstellung der kontinuierlichen Schmerzstillung eine zusätzliche ärztliche Überwachung und Aufklärung der Patienten über die Anwendung (eventuell wie bei Neueinstellung) angeraten ist bzw. die Austauschbarkeit unterschiedlicher Fentanyl-haltiger transdermaler Pflasterpräparate bei individuellen Patienten nicht gewährleistet werden kann (z.B. Fentanyl AWD, Stand 9/2015), gebietet allein nicht die Aufnahme von Fentanyl-Pflastern in Anlage VII Teil B. Es lässt sich daraus kein generelles Risiko ableiten, zumal es sich bei den austauschbaren Fentanyl-Pflastern im Hinblick auf das System ausschließlich um Matrixpflaster handelt. Der Wirkstoff Fentanyl besitzt keine enge therapeutische Breite. Auch sind die Kriterien des G-BA in ihrer Gesamtschau zu bewerten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass für die verordnende Ärztin / den verordnenden Arzt nach §§ 73 Abs. 5 Satz 2 i. V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V weiterhin die Möglichkeit besteht, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

8. Einwand:

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Stark wirksame Opioide haben eine enge therapeutische Breite und erfordern daher eine enge Therapiekontrolle durch den behandelnden Arzt. Ein unselektives Austauschen eines Originalpräparates mit einem Opioid-Generikum in der Apotheke entspricht nicht der bei der Schmerztherapie mit Opioiden erforderlichen Sorgfaltspflicht. Die von Patient zu Patient sehr unterschiedlichen, teils gravierenden Nebenwirkungen können selbst bei einer geringfügigen Veränderung der Dosis oder dem Wechsel zu einem anderen Opioid-Analgetikum mit unterschiedlicher Galenik zu einem folgenreichen Therapieabbruch durch den Patienten führen. So gelten für Opioid-Analgetika, Atemdepression, Miosis, Bronchospasmus, Dämpfung des Hustenreflexes, Spasmen der glatten Muskulatur, Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz, Schwin-

delgefüh, Kopfschmerz und Pruritus als typische Nebenwirkungen, die erst nach längerem Gebrauch verschwinden oder sich zumindest deutlich abschwächen^{14 15 16}.

Wiederkehrende Schmerzen – auch aufgrund falscher Dosierung der Schmerzmedikation – führen zu einer meist dann noch übersteigerten angstgeprägten Erwartungshaltung gegenüber dieser Empfindung. Das abrupte Absetzen von morphinähnlichen Schmerzmitteln führt zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit. Jetzt wurde experimentell nachgewiesen, dass dieser Effekt durch eine "Langzeit-Potenzierung" der Erregungsausbreitung im Rückenmark¹⁷ entsteht und damit ganz ähnlich funktioniert wie die Gedächtnisbildung im Gehirn (Schmerzgedächtnis). Nur durch eine konsequente, engmaschig kontrollierte pharmakologische, verhaltenstherapeutische und physikalische Therapie kann der sich aufbauenden Hilflosigkeit, Hoffnungslosigkeit und schließlichen Resignation des Patienten entgegenge wirkt werden¹⁴.

Hier sei besonders darauf hingewiesen, dass die formal anerkannten Kriterien für eine pharmakokinetische Bioäquivalenz von Generikum zu Originalpräparat bei stark wirksamen Opioid-Analgetika als nicht „geringfügig“ im Sinne der klinischen Relevanz anzusehen sind. Für die sichere Anwendung ist es zweifelsfrei notwendig, starke Opioid-Analgetika genauso wie andere hochwirksame Substanzen, nicht auszutauschen. So lehrt die klinische Erfahrung mit Opioid-Analgetika in der Schmerztherapie, dass bereits ein um ~ 20% höherer Plasmaspiegel zu einer Zunahme von Schwindel mit deutlich erhöhter Fallneigung insbesondere bei älteren Patienten und deutlicher Sedation führt. Im Gegensatz dazu lassen zu niedrige oder vergleichsweise rasch abfallende Plasmaspiegel den Schmerz wieder durchbrechen^{15 17}. Ein Ausgleich mit einer sehr rasch wirksamen rescue medication ist therapeutisch problematisch, da häufig Symptome auftreten, die eventuell unter die „pseudoaddiction“-Kriterien fallen. Eine Dosisenkung bei mit Opioiden vorthera pierten Patienten führt zu einer Entzugssymptomatik, die dann mit einer Suchtsymptomatik verwechselt werden kann. Dies resultiert in Misstrauen von Seiten des Arztes und Unverständnis des Patienten, was dann die Therapie und Compliance erschwert. Meist werden für eine solche rescue medication oder Bedarfsmedikation schnellfreisetzen de Opioiden ohne eine adäquate Therapieüberwachung/Drug monitoring eingesetzt. Ein solcher Therapiealgorithmus führt zwangsläufig zu einem deutlich zunehmenden Umgang mit stark wirksamen Opioid-Analgetika durch nichtärztliches Personal oder den Patienten selbst. Insbesondere Schwankungen im Schmerzgeschehen erfordern aber genau wie die Einstellungsphase in der Opioid-Therapie eine aufmerksame individuelle Feinjustierung. Ein Austausch durch den Apotheker, ohne Kontrolle – aber bei voller Haftung des behandelnden Arztes – ist sicher nicht im Sinne aller beteiligten Parteien.

Fazit:

Wer in der Therapie mit stark wirksamen Opioid-Analgetika auf eine differenzierte, auf den Patienten abgestimmte Therapie verzichtet, ignoriert die Ergebnisse von mehr als 30 Jahren Grundlagenforschung ebenso wie klinische Erfahrung auf diesem Gebiet, und dies eindeutig zum Nachteil für den Patienten. Neueste Ergebnisse aus der molekularen Grundlagenforschung lassen vermuten, dass die Entwicklung auf diesem Gebiet noch weiter an Fahrt auf-

14 National Collaborating Centre for Cancer (UK). Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2012 May. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.

15 Andrea M. Trescot, Sukdeb Datta, Marion Lee, Hans Hansen. Opioid Pharmacology. Pain Physician 2008; 11:S133-S153

16 John T. Williams, Susan L. Ingram, [...], and MacDonald J. Christie. Regulation of μ -Opioid Receptors: Desensitization, Phosphorylation, Internalization, and Tolerance. Pharmacol Rev. 2013 Jan; 65(1): 223–254.

17 Jürgen Sandkühler and Doris Gruber-Schoffnegger. Hyperalgesia by synaptic long-term potentiation (LTP): an update. Curr Opin Pharmacol. 2012 Feb; 12(1): 18–27.

nimmt und unsere Vorstellungen, welche Rolle endogene Opioidsysteme für die neuronale Plastizität und damit für die Schmerztherapie – spielen, wesentlich erweitern werden.

Eine Rückkehr zu den insuffizienten Therapieformen des vergangenen Jahrhunderts bedeutet einen nicht vertretbaren Rückschritt. Es gilt als erwiesen, dass der nicht adäquat behandelte Patient mit starken Schmerzen, der so Gefahr läuft, chronische Schmerzen zu entwickeln, den Kostenträger später mehr belastet als ein Patient, der rechtzeitig und adäquat nach dem aktuellen Erkenntnisstand der modernen Medizin therapiert wurde.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu vorherigen Einwänden.

3.1.1 Buprenorphin

9. Einwand:

ABDA

Die Aufnahme von Buprenorphin in transdermalen Pflastern mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 3 bzw. 4 Tage) in Anlage VII Teil B wird nicht befürwortet.

Zunächst verweisen wir auf unsere Begründung für eine Nichtaufnahme in unserer Stellungnahme zur 1. Tranche vom 23. Juni 2014. Dort hatten wir auch begründet, dass, ähnlich wie bei Estradiol-Pflastern oder Lorazepam-Schmelztabletten, bei Buprenorphin-Pflastern darreichungsformassozierte Faktoren als Hauptursache für häufiger geltend gemachte pharmazeutische Bedenken anzunehmen sind. Diese Probleme erscheinen aber durch das Setzen von Aut-idem-Kreuzen bzw. Angaben von pharmazeutischen Bedenken lösbar, und transdermale Pflaster mit Buprenorphin erfüllen daher weder unsere noch die vom G-BA beschlossenen Kriterien. Transdermale Pflaster bzw. therapeutische Systeme sind *per se* problematische Darreichungsformen, unabhängig von der Applikationshäufigkeit.

Zudem werden auch diese Systeme, wie bei allen Opiaten/Opioiden, patientenindividuell und in Abhängigkeit von einer sich nicht selten ändernden Schmerzstärke in der jeweils niedrigst ausreichenden schmerzlindernden Dosierung angewendet. Ein festes Dosierungsschema wie alle 3 bzw. 4 Tage ist also eher theoretisch. So heißt es auch in den Fachinformationen, dass die Pflaster **spätestens** nach 72 (96) Stunden (3/4 Tagen) ersetzt werden sollen bzw. **bis zu** 3 (4) Tagen getragen werden sollen (z. B. Buprenorphin AWD® Matrix transdermales Pflaster (Juli 2013), Buprenorphin-ratiopharm® transdermales Pflaster (Juli 2013), Buvera® transdermales Pflaster (Januar 2014), Transtec PRO® (Juni 2014); auch das BUP – 4 Tagepflaster LIBRAPHARM® transdermales Pflaster soll kontinuierlich **bis zu** 4 Tage getragen werden (Juni 2014); hinzu kommt mit Norspan® ein transdermales Pflaster, das laut Fachinformation (März 2015) *jeden 7. Tag appliziert werden sollte*).

In den Fachinformationen ist auch kein Drug Monitoring oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle – außer dem selbstverständlich klinisch und aus Patientensicht zu beurteilendem Grad der Schmerzlinderung – vorgesehen (und ist auch klinisch vollkommen unüblich). Nach dem Grad der Schmerzlinderung wird dann die Stärke der Pflaster, ggf. die Anzahl der (meist bis zu max. 2) applizierenden Pflaster, ggf. die Applikationshäufigkeit und/oder die (zusätzliche) Gabe von Opioiden/Opiaten mit schnellem Wirkungseintritt und ggf. die Co-Medikation gewählt.

Aus systematischer Sicht und unter dem Gesichtspunkt einer sachgerechten und rechtssicheren Abbildung in der Apothekensoftware ist weiterhin anzumerken, dass im Gegensatz zu den anderen Stoffen der Anlage VII Teil B bei Buprenorphin Pflaster nicht ein absolutes Austauschverbot bestehen soll, sondern nur ein auf den Parameter „Applikationshäufigkeit“; gleiches gilt für Oxycodon Retardtabletten. Sollte dies so umgesetzt werden, würde es zu erheblichen Problemen bei der Kennzeichnung der Pharmazentralnummern als nicht austauschbar führen.

Falls unserem o. g. Anliegen der Nichtaufnahme nicht gefolgt werden sollte, regen wir an, den Sachverhalt der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit bei Buprenorphin-Pflastern und Oxycodon-Retardtabletten über den Teil A der Anlage VII abzubilden, wie dies bereits bei den Opioiden/Opiaten Hydromorphon, Morphin und Tramadol bzgl. der Applikationshäufigkeit umgesetzt wurde.

Auch eine Abbildung über den Teil A benötigt von Seiten der Softwareumsetzung einen Vorlauf von mindestens 4 Wochen zwischen Veröffentlichung im Bundesanzeiger und In-Kraft-Setzung. (vgl. Einwand 58)

In der mündlichen Anhörung führt der Stellungnehmer ergänzend aus, dass es vor dem Hintergrund fehlender fester Applikationshäufigkeiten schwierig sei, rechtssicher die auszutauschenden und nicht auszutauschenden Fertigarzneimittel in der Datenbank zu beschreiben. Die Angaben in den Fachinformationen seien zu unbestimmt.

Bewertung:

Dem Einwand wird nicht gefolgt. Der G-BA sieht die Aufnahme von Buprenorphin-Pflastern mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer aufgrund des Klarstellungsbedarfs vor dem Hintergrund nicht eindeutiger betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften zu den erforderlichen Angaben auf den Verordnungen als gerechtfertigt an (vgl. Tragende Gründe zum vorliegenden Stellungnahmeverfahren). Ein Austausch von Pflastern mit unterschiedlicher Tragedauer wird nicht befürwortet. Der G-BA nimmt unter Berücksichtigung der Angaben in den Fachinformationen lediglich eine Änderung dahingehend vor, dass das Wort „Applikationshäufigkeit“ gegen „Applikationshöchstdauer“ ersetzt wird.

Das Argument, dass die vorgesehene Regelung zu Problemen bei der Kennzeichnung der Arzneimittel als nicht austauschbar führe, kann nicht nachvollzogen werden, da in Teil A der Anlage VII bereits zu den Wirkstoffen Hydromorphon, Morphin und Tramadol Regelungen dahingehend bestehen, dass nur Arzneimittel mit gleicher Applikationshäufigkeit austauschbar sind. Auf Basis der Fachinformationen können Pflaster, die bis zu drei Tage oder bis zu vier Tage angewendet werden können, eindeutig voneinander abgegrenzt werden.

Da die vorgesehene Regelung jedoch nur eine Darreichungsform umfasst, ergibt sich kein Erfordernis für eine Regelung in Teil A, in dem Hinweise zur Austauschbarkeit unterschiedlicher Darreichungsformen festlegt sind.

Zum Inkrafttreten der Richtlinienänderung siehe Einwand 58.

10. Einwand:

AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich dem Vorschlag zur Aufnahme von

Buprenorphin (Darreichungsform: Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 3 bzw. 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden) einschließlich der dazu aufgeführten Begründungen an.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.

11. Einwand:

DPhG

Es wird ein Regelungsvorschlag unterbreitet, der für die Praxis keinerlei Relevanz besitzt, da ein entsprechender Austausch bereits nach den Regelungen des Rahmenvertrages nach § 129 Abs. 2 SGB V nicht zulässig ist. [...]

Die Bedingung der gleichen Wirkstärke ist in beiden vorgeschlagenen Fällen nicht erfüllt. Bei den Transdermalen Pflastern entspricht die "Wirkstärke" der während der Anwendungsdauer insgesamt abgegebenen Wirkstoffmenge. Es ist trivial, dass diese bei gleicher Freisetzungsrate, aber abweichender Tragedauer der Pflaster natürlich grundsätzlich unterschiedlich ist, z.B.:

- Transtec PRO[®]: 35 µg/h über vier Tage = 1.680 µg insgesamt = Wirkstärke eines Pflasters
- Buprenorphin ratiopharm[®]: 35 µg/h über drei Tage = 1.260 µg insgesamt = Wirkstärke eines Pflasters

Demzufolge weisen die einzelnen Pflaster eine signifikant abweichende Wirkstärke auf und dürfen daher bereits nach den Regelungen des Rahmenvertrages nicht substituiert werden. Die Aufnahme in die Aut-idem-Ausschlussliste macht daher keinen Sinn und ist nicht erforderlich.

[...]

Auch der in den Tragenden Gründen vorgenommenen gleichsinnigen Verwendung der Begriffe "Freisetzungsrate" und "Wirkstärke" kann nicht zugestimmt werden. Bei oralen Retardpräparaten wird die in der Tablette enthaltene Dosis zugrunde gelegt, die insgesamt zur Resorption kommen sollte. Dagegen ist bei den Pflastern die während der gesamten Anwendungsdauer freigesetzte Wirkstoffmenge als "Wirkstärke" anzusehen und zum Produktvergleich heranzuziehen – und die ist im vorliegenden Fall zweifelsfrei sehr unterschiedlich.

Bewertung:

Als Wirkstärke bei transdermalen Pflastern wird die Freisetzungsrate (µg/h) angesehen, die bei den betreffenden Pflastern gleich ist. Dies entspricht im Übrigen auch den FAQs des BfArM, die als Wirkstärke die „in-vivo-Freisetzungsrate“ benennen.

12. Einwand:

Grünenthal

Im deutschen Markt sind mehrere transdermale Buprenorphin-Pflaster mit identischen Anwendungsgebieten, Wirkstärken (in vivo-Freisetzungsraten), Wirkstoffmengen (Beladungs-

mengen) und Packungsgrößen verfügbar. Sie unterscheiden sich aber in ihrer Applikations-**höchst**dauer, die entweder **bis zu 3 Tage** oder - wie bei den Transtec PRO[®]-Pflastern - **bis zu 4 Tage** beträgt.

Die Voraussetzungen für die Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist, liegen nicht in allen Fällen einer Ersetzung eines transdermalen Buprenorphin-Pflasters durch ein entsprechendes Pflaster mit einer anderen Applikationshöchstdauer vor:

- Transdermale Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen dürfen nicht durch entsprechende Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen ersetzt werden. Dann wäre eine adäquate Wirkstoffversorgung des Patienten am vierten Tag nämlich nicht gewährleistet.
- Hingegen spricht nichts gegen eine Ersetzung von einem transdermalen Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen durch eines mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen. Selbst wenn das letztgenannte Pflaster bereits nach 3 Tagen entfernt wird, entstehen dem Patienten nämlich keine gesundheitlichen Nachteile.

[...]

Rabattverträge zu Pflastern mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen kämen daher in der Praxis selbst dann nicht mehr zur Anwendung, wenn ein Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen verordnet ist, der Arzt aber eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Pflaster nicht ausgeschlossen hat.

Für die beabsichtigte Änderung der Anlage VII Teil B "Von der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossene Arzneimittel gemäß § 129 Absatz 1a Satz 2 SGB V" der AM-RL ist daher eine **Klarstellung** dahin **geboten**, dass transdermale Buprenorphin-Pflaster **nur dann** nicht gegeneinander ersetzt werden dürfen, wenn sie eine sich ausschließende Applikationshöchstdauer aufweisen, etwa wie folgt:

Wirkstoff	Darreichungsformen
"Buprenorphin	<i>Transdermale Pflaster mit sich ausschließender Applikationshöchstdauer dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden (z.B. keine Ersetzung eines Pflasters mit Applikationsdauer bis zu 4 Tagen durch ein Pflaster mit Applikationsdauer bis zu 3 Tagen; bei Ersetzung eines Pflasters mit Applikationsdauer bis zu 3 Tagen durch ein Pflaster mit Applikationsdauer bis zu 4 Tagen besteht hingegen keine sich ausschließende Applikationsdauer).</i> "

Im Einzelnen:

1. Voraussetzungen des Substitutionsausschlusses

Da die transdermalen Pflaster in Wirkstärke (in vivo-Freisetzungsraten, d.h. die pro Zeiteinheit aus dem System freigesetzten Wirkstoffmengen) und Packungsgröße identisch und für das gleiche Anwendungsgebiet zugelassen sind, dürfen AWD[®] Matrix-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 lit. b, Satz 2 SGB V durch Transtec PRO[®]-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen ersetzt werden.

2. *Zulässigkeit der Ersetzung Pflaster mit Applikationsdauer bis zu 3 Tagen durch solches mit Applikationsdauer bis zu 4 Tagen*

Beurteilungskriterien gemäß 4. Kap. § 52 Verfahrensordnung

Für den Fall der Ersetzung eines Buprenorphin-Pflasters mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen durch ein Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen ist keines der im 4. Kap. § 52 Abs. 2 VerfO angeführten Beurteilungskriterien, die zum Ausschluss einer Ersetzung führen können, erfüllt.

Schon in den Tragenden Gründen ist nicht dargelegt, dass eines dieser Beurteilungskriterien erfüllt sei. Auf S. 3 f. der Tragenden Gründe ist lediglich ausgeführt, dass der Ausschluss der Ersetzung klarstelle, was sich nach betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften ergebe. Diese Vorschriften sind aber nicht Gegenstand der drei in 4. Kap. § 52 Abs. 2 VerfO festgelegten Beurteilungskriterien.

Erstes Kriterium: Es besteht kein Anhaltspunkt dafür, dass mit einer Ersetzung eines Buprenorphin-Pflasters mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen (AWD[®] Matrix) durch ein Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen (Transtec PRO[®]) "*klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung*" oder "*schwerwiegende unerwünschte Wirkungen*" verbunden sein könnten. Dies gilt unabhängig davon, ob der Patient das letztgenannte Pflaster ggf. bereits nach 3 Tagen entfernt oder über die Applikationshöchstdauer von 4 Tagen trägt. In beiden Fällen ist eine adäquate Wirkstoffversorgung des Patienten für die jeweilige Anwendungsdauer gewährleistet, so dass dem Patienten keine gesundheitlichen Nachteile entstehen.

Zweites Kriterium: Ebenso ist nicht ersichtlich, inwieweit infolge der oben genannten Ersetzung "*nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten*" könnten. Die Ausführungen zum ersten Kriterium gelten hierfür entsprechend.

Zutreffend ist hingegen, dass bei Ersetzung eines Buprenorphin-Pflasters mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen durch ein Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen (AWD[®] Matrix) "*relevante klinische Beeinträchtigungen*" auftreten können. Bei Anwendung des letztgenannten Pflasters wäre eine adäquate Wirkstoffversorgung des Patienten für den vierten Tag nicht gewährleistet:

AWD[®] Matrix darf gemäß der hierfür erteilten Zulassung maximal 3 Tage angewendet werden. Die Fachinformation hierzu bestimmt nämlich explizit: "*Buprenorphin AWD[®] Matrix sollte **spätestens nach 72 Stunden (3 Tagen) ersetzt werden***".) Eine Anwendung von AWD[®] Matrix über 3 Tage hinaus stellt somit keinen bestimmungsgemäßen, sondern einen über die Zulassung hinausgehenden Gebrauch von AWD[®] Matrix dar. Bei einer derartigen Anwendung besteht das Risiko, dass Patienten nach Ablauf des dritten Tages nicht mehr kontinuierlich die nominale Abgaberate der gewählten Buprenorphin-Dosis von 35 µg/h, 52,5 µg/h bzw. 70 µg/h erhalten. Dies könnte zu unzureichender Analgesie und somit zu wiederauftretendem Schmerz führen. Eine kontinuierliche, ausreichende Schmerzlinderung ist aber primäres Ziel jeder Therapie chronischer Schmerzen.

Drittes Kriterium: In keiner der Fachinformationen zu den transdermalen Buprenorphin-Pflastern ist ein Drug Monitoring oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle vorgesehen. Ferner sind dort keine Hinweise enthalten, dass eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist. Dieses Kriterium kann daher nicht einschlägig sein.

[...]

Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass bei einer derartigen Ersetzung Therapieerfolg und Sicherheit der Patienten gefährdet sein könnten.

Die in der VerfO festgelegten Kriterien dürfen bei der Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist, nicht durch andere, nicht in der VerfO niedergelegte Aspekte ersetzt werden.

Betäubungsmittelrechtliche Vorschriften

Da keines der im 4. Kap. § 52 Abs. 2 VerfO angeführten Beurteilungskriterien erfüllt ist, ist nur vorsorglich auszuführen, dass eine Ersetzung eines Buprenorphin-Pflasters mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen durch ein Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen auch nach betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften zulässig ist:

Die vorgenannte Ersetzung ist mit den Vorschriften des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) bzw. der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) vereinbar. Einer Klarstellung durch einen Ausschluss dieser Ersetzung bedarf es insoweit nicht:

- Bedenken gegen die Zulässigkeit der Ersetzung im Hinblick auf die Vorschriften des BtMG sind nicht ersichtlich und werden in den Tragenden Gründen auch nicht angeführt.
- Die Ersetzung steht auch mit der auf S. 4 der Tragenden Gründe (dort erster Absatz) erörterten Vorschrift des § 9 Abs. 1 Nr. 3 BtMVV in Einklang:

Danach ist auf dem Betäubungsmittelrezept u.a. die "*Gewichtsmenge des enthaltenen Betäubungsmittels*" anzugeben. Diese "*Gewichtsmenge*", d.h. die Wirkstoffmenge pro Pflaster (Beladungsmenge), ist jedoch bei allen transdermalen Buprenorphin-Pflastern mit gleicher Wirkstärke identisch und beträgt - unabhängig von der Applikationsdauer bis zu 3 Tagen oder bis zu 4 Tagen -

- 20 mg (Wirkstärke 35 µg/h),
- 30 mg (Wirkstärke 52,5 µg/h) bzw.
- 40 mg (Wirkstärke 70 µg/h).

Da auch die Packungsgrößen identisch sind, bleibt die Anzahl der entsprechend dem Betäubungsmittelrezept abgegebenen Pflaster auch bei einer Ersetzung exakt gleich.

In den Tragenden Gründen ist auf S. 4 dementsprechend ausgeführt, dass die "*Applikationshäufigkeit*" - womit auch die Applikationsdauer angesprochen ist, da die Applikationshäufigkeit davon abhängt, ob ein Pflaster nach bis zu 3 Tagen oder nach bis zu 4 Tagen zu wechseln ist - von § 9 Abs. 1 Nr. 3 BtMVV "*nicht zwingend umfasst*" ist.

- Auf S. 4 der Tragenden Gründe (dort erster Absatz) ist dargelegt, dass die Applikationshäufigkeit Teil der Gebrauchsanweisung gemäß § 9 Abs. 1 Nr. 5 BtMVV sein kann.

Insoweit ist zwar denkbar, dass der Arzt als Gebrauchsanweisung gemäß § 9 Abs. 1 Nr. 5 BtMVV auf dem Betäubungsmittelrezept, mit dem er ein Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen verordnet hat, vermerkt, dass das Pflaster spätestens nach 3 Tagen zu wechseln ist. Diese Gebrauchsanweisung steht jedoch der Abgabe eines Pflasters mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen nicht entgegen, da auch dann ohne weiteres ein Wechsel des Pflasters nach 3 Tagen erfolgen kann. Bei Aushändigung eines Pflasters mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen kann dieser Umstand zudem durch den Apotheker angesprochen und - wenn nötig - klargestellt werden, dass das abgegebene Pflaster spätestens nach 3 Tagen zu wechseln ist. Falls aus Sicht des Apothekers dieses Vorgehen für den jeweiligen Patienten im Einzelfall ungeeignet und ein An-

wendungsrisiko nicht ausgeschlossen erscheint, kann er in diesem Einzelfall ohnehin von einer Ersetzung absehen (§ 17 Abs. 5 Satz 2 Apothekenbetriebsordnung, ApBetrO).

FAQs des BfArM

Dementsprechend belegt auch die auf S. 4 der Tragenden Gründe zitierte aktuelle Fassung der FAQs des BfArM zur BtMVV und zum BtMG (Stand: **10.09.2014**, **Anlage 10**, dort Ziff. 18. S. 20 f.) die Zulässigkeit einer Ersetzung eines Buprenorphin-Pflasters mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen durch ein Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen unter betäubungsmittelrechtlichen Aspekten. Sämtliche vom BfArM genannten Voraussetzungen für die betäubungsmittelrechtliche Zulässigkeit einer Ersetzung sind nämlich in diesem Fall erfüllt:

Die Wirkstoffmenge (Beladungsmenge) aller transdermalen Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 oder 4 Tagen ist identisch. Sie beträgt je nach Wirkstärke 20 mg, 30 mg oder 40 mg pro Pflaster.

Auch die Wirkstärken (in-vivo Freisetzungsraten) sind bei allen transdermalen Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 oder 4 Tagen identisch. Diese Pflaster werden nämlich jeweils in drei übereinstimmenden Wirkstärken angeboten, nämlich 35 µg/h, 52,5 µg/h und 70 µg/h; diese Einheiten kennzeichnen die nominale Freisetzungsraten pro Stunde.

Hingegen fordert das BfArM in seiner Information mit Stand 10.09.2014 nicht mehr, dass die Applikations(höchst)dauer der Pflaster identisch sein müsse. Hierbei handelt es sich auch um eine bewusste Entscheidung des BfArM: Dies wird dadurch belegt, dass die frühere Fassung der Information mit Stand **04.11.2011** neben identischen Wirkstoffmengen und Freisetzungsraten noch eine übereinstimmende Applikationsdauer der Pflaster forderte:

[...]

Somit ergibt sich aus betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften gerade nicht, dass ein Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen nicht durch ein Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen ersetzt werden dürfe. Vielmehr ist diese Ersetzung betäubungsmittelrechtlich zulässig. Daher besteht auch kein Klarstellungsbedarf für eine Ergänzung von Teil B der Anlage VII der AM-RL dahin, dass eine derartige Ersetzung ausgeschlossen werden müsse.

Rahmenvertrag

Diese Ersetzung steht auch mit dem in § 129 Abs. 1 Satz 1 SGB V erwähnten Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V in Einklang. Die dort in § 4 Abs. 1 lit. a - f bestimmten Voraussetzungen für eine Ersetzung eines Arzneimittels, wenn der Vertragsarzt die Ersetzung eines unter seinem Produktnamen verordneten Fertigarzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ausgeschlossen (aut idem) hat, sind ausnahmslos erfüllt.[...]

Keine Vergleichbarkeit mit Oxycodon-Retardtabletten

Wird eine zweimal täglich einzunehmende Oxycodon-Retardtablette mit einer lediglich 12-stündigen Applikationsdauer durch eine einmal täglich einzunehmende Oxycodon-Retardtablette mit einer 24-stündigen Applikationsdauer ersetzt, besteht die Gefahr, dass der Patient die letztgenannte Tablette ebenfalls zweimal täglich und damit eine Überdosis des Wirkstoffs Oxycodon einnimmt. Es liegt auf der Hand, dass dann "*relevante klinische Beeinträchtigungen*" i.S.d. 4. Kap. § 52 Abs. 2 Nr. 2 Verfo auftreten können. Der Ausschluss einer derartigen Ersetzung ist wegen des Vorliegens dieses Beurteilungskriteriums gerechtfertigt.
[...]

Eine derartige Gefahr besteht aber nicht, wenn ein Buprenorphin-Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen durch ein Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen ersetzt wird. Wendet ein Patient in diesem Fall das letztgenannte Pflaster in derselben Weise an wie ein Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen, entfernt also das Pflaster nicht erst nach 4, sondern bereits nach 3 Tagen und bringt ein neues Pflaster an, unterscheidet sich die vom Patienten aufgenommene Wirkstoffmenge nicht von derjenigen bei Anwendung eines Pflasters mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen. Alle Buprenorphin-Pflaster derselben Wirkstärke weisen nämlich unabhängig von ihrer Applikationshöchstdauer dieselbe nominale Abgaberate (Freisetzungsrate) pro Stunde auf.
[...]

Rechtsprechung

Dass die Ersetzung eines Buprenorphin-Pflasters mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen durch ein Pflaster mit einer Applikationsdauer bis zu 4 Tagen zulässig ist, wird durch drei Urteile des Hanseatischen Oberlandesgerichts Hamburg (Hans. OLG Hamburg) bzw. des Landgerichts Hamburg (LG Hamburg) belegt:

- Mit Urteil vom 12.09.2012 Az. 315 O 250/12 hat das LG Hamburg eine von unserer Sozietät für die Grünenthal GmbH gegen die ratiopharm GmbH - Inhaberin der Zulassung für Buprenorphin-ratiopharm[®] mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen - erwirkte Einstweilige Verfügung vom 20.06.2012 bestätigt. Mit dieser Einstweiligen Verfügung wurde der ratiopharm GmbH (im Urteil als "*Antragsgegnerin*" bezeichnet) verboten, gegenüber Apothekern zu behaupten, Buprenorphin-ratiopharm[®] dürfe nicht durch Transtec PRO[®] substituiert werden. Das LG Hamburg hat seine Entscheidung vor allem damit begründet, dass betäubungsmittelrechtliche Vorschriften, insbesondere § 9 Abs. 1 Nr. 5 BtMVV, der Ersetzung nicht entgegenstehen.
- Die Berufung der ratiopharm GmbH gegen dieses Urteil hat das Hans. OLG Hamburg mit Urteil vom 28.11.2013 Az. 3 U 168/12 zurückgewiesen. Das Hans. OLG Hamburg hat ebenfalls festgestellt, dass ein grundsätzlicher Ausschluss der Substituierung von Buprenorphin-ratiopharm[®] durch Transtec PRO[®] nicht besteht und betäubungsmittelrechtliche Vorschriften dieser Substituierung nicht entgegenstehen: Zum einen hat das Hans. OLG Hamburg dargelegt, dass die Voraussetzungen für die Substituierung gemäß § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V in Verbindung mit § 4 Abs. 1 des Rahmenvertrages vorliegen. Zum anderen hat auch das Hans. OLG Hamburg geurteilt, dass betäubungsmittelrechtliche Vorschriften, insbesondere § 9 Abs. 1 Nr. 5 BtMVV, der Substituierung nicht entgegenstehen.[...]

Die ratiopharm GmbH hat daraufhin mit Schreiben ihrer Prozessbevollmächtigten vom 13.01.2014 die einstweilige Verfügung des LG Hamburg vom 20.06.2012, bestätigt durch das Urteil des LG Hamburg vom 12.09.2012 als endgültige Regelung anerkannt. Damit hat die ratiopharm GmbH die Zulässigkeit der Ersetzung von Buprenorphin-ratiopharm[®] durch Transtec PRO[®] akzeptiert.

- Mit weiterem Urteil vom 16.04.2013 Az. 312 O 428/12 hat das LG Hamburg eine von unserer Sozietät für die Grünenthal GmbH gegen die TEVA GmbH - nunmehr Inhaberin der Zulassung für AWD[®] Matrix mit einer Applikationsdauer bis zu 3 Tagen - sowie gegen die CT Arzneimittel GmbH (damals Mitvertreiberin dieses Pflasters) erwirkte Einstweilige Verfügung vom 07.08.2012 bestätigt. Mit dieser Einstweiligen Verfügung wurde der TEVA GmbH sowie der CT Arzneimittel GmbH (im Urteil als "*Antragsgegnerinnen*" bezeichnet) die Behauptung verboten, AWD[®] Matrix dürfe in der Apotheke nicht durch ein 4-Tage-Buprenorphinpflaster substituiert werden.

Auch dieses Urteil bestätigt, dass die Voraussetzungen für die Substituierung gemäß § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V in Verbindung mit § 4 Abs. 1 des Rahmenvertrages vorliegen. Zur Voraussetzung gemäß § 4 Abs. 1 lit. f des Rahmenvertrages, dass die abgegebene Menge der verordneten Menge zu entsprechen hat, hat das Landgericht festgestellt: [...].

Schließlich stehen auch gemäß diesem Urteil betäubungsmittelrechtliche Vorschriften, insbesondere § 9 Abs. 1 Nr. 5 BtMVV, der Substituierung nicht entgegen. In diesem Zusammenhang weist das LG Hamburg darauf hin, dass auch dem verordnenden Arzt nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 lit. b SGB V die Möglichkeit verbleibt, unter Würdigung patientenindividueller Aspekte die Ersetzung bereits auf dem Rezept auszuschließen (wie dies auf S. 5 der Tragenden Gründe zu anderen Opioiden ausgeführt ist, aber auch bei transdermalen Buprenorphin-Pflastern mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer gilt).

Die TEVA GmbH und die CT Arzneimittel GmbH haben ihre Berufung gegen dieses Urteil im Verhandlungstermin vor dem Hans. OLG Hamburg am 14.11.2013 zurückgenommen, nachdem das Hans. OLG Hamburg darauf hingewiesen hatte, dass es die Berufung nicht für aussichtsreich hält (vgl. Protokoll des Hans. OLG Hamburg vom 14.11.2013 Az. 3 U 77/13).

Daraufhin haben die TEVA GmbH und die CT Arzneimittel GmbH mit Schreiben ihrer Prozessbevollmächtigten vom 13.01.2014 die einstweilige Verfügung des LG Hamburg vom 07.08.2012, bestätigt durch das Urteil des LG Hamburg vom 16.04.2013, als endgültige Regelung anerkannt. Damit haben auch die TEVA GmbH und die CT Arzneimittel GmbH die Zulässigkeit der Ersetzung von AWD[®] Matrix durch Transtec PRO[®] akzeptiert.

Bewertung:

Der G-BA sieht die Aufnahme von Buprenorphin-Pflastern mit unterschiedlicher Applikationshöchstdauer aufgrund des Klarstellungsbedarfs vor dem Hintergrund nicht eindeutiger betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften zu den erforderlichen Angaben auf den Verordnungen als gerechtfertigt an (vgl. Tragende Gründe zum vorliegenden Stellungnahmeverfahren). Ein Austausch von Pflastern mit unterschiedlicher Tragedauer wird generell nicht befürwortet. Die vom Stellungnehmer vorgeschlagene Regelung, dass Pflaster mit einer Applikationshöchstdauer von bis zu 4 Tagen nicht durch Pflaster mit einer Applikationshöchstdauer von bis zu 3 Tagen ersetzt werden dürfen, der umgekehrte Fall dagegen möglich sein soll, wird als nicht sachgerecht und in der Umsetzung als problematisch eingestuft. Ein solcher Austausch kann zu erheblichen Unsicherheiten in der Arzneimitteltherapie führen. Es muss vorausgesetzt werden, dass die transdermalen Pflaster mit einer Applikationshöchstdauer von bis zu 4 Tagen auf Basis ihrer Zulassung grundsätzlich auch für diese Art und Dauer der Anwendung vorgesehen sind.

Es wird ergänzend darauf hingewiesen, dass deutliche Unterschiede in den pharmakokinetischen Angaben zwischen den Pflastern mit einer Applikationshöchstdauer von 3 und 4 Tagen bestehen, auch wenn es sich dabei nur um Angaben zur ersten Applikation handelt. So beträgt bei den 3-Tage-Pflastern mit einer Freisetzungsrate von 35 µg/h die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) 34 Stunden, bei den 4-Tage-Pflastern mit gleicher Freisetzungsrate beträgt sie 60 bis 80 Stunden (vgl. z.B. Fachinformationen Transtec Pro 6/2014, Buprenorphin ratiopharm 7/2013). Dies ist nicht nur bei einem nicht ausgeschlossenen kontinuierlichen vorzeitigen Wechsel des 4-Tage-Pflasters bereits nach drei Tagen bzw. 72 Stunden zu berücksichtigen, sondern vor allem auch hinsichtlich des konkreten Vorgangs bei der Aut-idem-Substitution.

Wird ein transdermales Pflaster, welches für eine Applikationshöchstdauer von bis zu vier Tagen vorgesehen ist, aufgrund einer Aut-idem-Substitution ohne Anpassung der Applikati-

onshäufigkeit regelhaft bereits nach drei Tagen gewechselt, ist im Übrigen auch die Wirtschaftlichkeit der Therapie zu hinterfragen.

Da die Regelungen des G-BA allgemein an den Funktionen zur Gewährleistung einer wirtschaftlichen Versorgung mit Arzneimitteln zu messen sind, hält es der G-BA jedenfalls auch unter diesem Gesichtspunkt für gerechtfertigt, dass ein Austausch eines 3-Tage-Pflaster durch ein 4-Tage-Pflaster nicht in Frage kommt. Unter den Rahmenbedingungen des SGB V, insbesondere mit Blick auf die Begrenzungsfunktion der „ausreichenden Versorgung“ iSd § 12 SGB V steht der regelhafte Verwurf eines Pflasters, deren Anwendungsdauer 4 Tage betragen kann, bereits nach drei Tagen nicht mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot in Einklang.

Diesem Ergebnis stehen auch nicht die angeführten Urteile entgegen. Unabhängig davon, dass diese gegenüber dem G-BA keine unmittelbare Bindungswirkung entfalten, kann es auch dahinstehen, dass nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V die Voraussetzungen für die Substitution dem Grunde nach bestehen können. Vielmehr ist die Austauschmöglichkeit sogar notwendige Voraussetzung, um die Regelungszuständigkeit des G-BA zu eröffnen, über den Ausschluss von einem etwaigen Substitutionsgebot zu entscheiden. Selbst wenn die Bewertung der Gerichte zutreffend wäre, dass einem Austausch eines 3-Tages-Pflasters gegen ein 4-Tages-Pflaster keine betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften entgegenstehen, widerspricht eine solche regelhafte Vorgehensweise zum Austausch jedenfalls einer wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung im Sinne des SGB V.

Der G-BA nimmt unter Berücksichtigung der Angaben in den Fachinformationen eine Änderung dahingehend vor, dass das Wort „Applikationshäufigkeit“ gegen „Applikationshöchstdauer“ ersetzt wird. Im Übrigen ergibt sich aus dem Einwand keine Änderung.

13. Einwand:

TEVA

[...] Die Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V. beurteilt die Substitution von Opioid-Analgetika wie transdermale Pflaster mit dem Wirkstoff Buprenorphin kritisch. Der Austausch wirkstoffgleicher opioidhaltiger Schmerzmittel wird von Fachverbänden und Patientenorganisationen kritisiert, da er gravierende Konsequenzen für den Schmerzpatienten haben kann^{18 19}. Die Therapie bei Patienten mit chronischen Schmerzen oder Tumorschmerzen ist sehr individuell. Faktoren wie Depressionen, Angstzustände, Schlafstörungen oder auch persönliche Beziehungen beeinflussen das individuelle Schmerzempfinden und damit auch die Wirkung der Opiode. Die erfolgreiche Einstellung eines Patienten einschließlich begleitender Medikation und Maßnahmen zur Reduktion unerwünschter Wirkungen ist vergleichsweise aufwendig^{18 19 20}.

Transdermale Systeme mit zugelassener Applikationsdauer von 3 Tagen, 4 Tagen bzw. 7 Tagen sind unterschiedlich. Bei den verschiedenen Pflastern ist die konstante Freisetzungsrate nur über die angegebene Applikationsdauer in klinischen Untersuchungen belegt. Diese Zeiträume sind in den Packungsbeilagen der Pflaster angegeben, dem Patienten zugänglich

18 Hillienhof, A. Schmerzexperten gegen Austauschpflicht für starke Opiode. http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/41298/Schmerzexperten_gegen_Austauschpflicht_fuer_starke_Opiode.htm

19 Mende A. Substitutionsleitlinie »Ein Plädoyer aus Sicht des Patienten. <http://www.pharmazeutischezeitung.de/index.php?id=51090>

20 Deutsches Apothekenportal. Pharmazeutische Bedenken. http://www.deutschesapothekenportal.de/pb_opioid-analgetika.html

und unterstützen die schriftliche und mündliche Therapieanweisung des Arztes. Bei einer Substitution der verschiedenen transdermalen Pflaster würden die Angaben der Packungsbeilage den Therapieanweisungen des Arztes widersprechen. Der Patient wird verunsichert. Die Patientencompliance und die Sicherheit der Arzneimittelanwendung wären gefährdet.

Die Bundesopiumstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) weist gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit bereits darauf hin, dass ein Austausch opioidhaltiger Pflaster nicht erfolgen darf, wenn sich die Wirkstärken ("in-vivo Freisetzungsraten") und die gesamte Wirkstoffmenge ("Beladungsmenge") der Pflastersysteme unterscheiden²¹. Die verfügbaren Buprenorphin-Pflaster unterscheiden sich zusätzlich auch in ihrer Wirkdauer bzw. Applikationszeit und in ihren Packungsgrößen.

Die verfügbaren transdermalen Pflaster mit dem Wirkstoff Buprenorphin unterscheiden sich bzgl. der Wirkstärke/Freisetzungsraten, Wirkstoffbeladungen, Applikationsdauern und Packungsgrößen. Damit sind die transdermalen Pflaster mit dem Wirkstoff Buprenorphin nicht äquivalent und somit nicht austauschbar. Der G-BA trägt mit seinem Beschluss zur Aufnahme transdermaler Pflaster mit dem Wirkstoff Buprenorphin auf die Substitutionsausschlussliste zur Patientensicherheit in der Opiod-Therapie bei.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.

3.1.2 Oxycodon

14. Einwand:

ABDA

Die vorgeschlagene Einschränkung des Wirkstoffs Oxycodon auf Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) wird nicht befürwortet. Aus unserer Sicht sollte Oxycodon in allen Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung aus folgenden Gründen in die Anlage VII Teil B aufgenommen werden:

Unter anderem aufgrund der Auswertungen und Überlegungen zu Substitutionsausschlüssen und pharmazeutischen Bedenken wird der Wirkstoff Oxycodon zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B vorgeschlagen.

Es sollten zunächst alle modifiziert freisetzenden Darreichungsformen in die Substitutionsausschlussliste aufgenommen werden. Hintergrund ist, dass verschiedene, modifiziert freisetzende Formulierungen sich hinsichtlich der Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit, v. a. bei

21 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Häufig gestellte Fragen zur Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) und zum Betäubungsmittelgesetz (BtMG) für Ärzte, Apotheker und Fachkräfte. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/faq/FAQsBtMVV.pdf%3F__blob%3DpublicationFile%26v%3D1

gleichzeitiger Nahrungsmittelaufnahme, deutlich voneinander unterscheiden können^{22 23}. Wenn ein Patient, wie dies üblicherweise der Fall ist, nach einem Produktwechsel das gewohnte Einnahmeschema (z. B. nach einer Mahlzeit) beibehält, kann dies zu veränderten Wirkstoffspiegeln führen²⁴. Daher sollten Präparate mit modifizierter Wirkstofffreisetzung nur ausgetauscht werden, wenn es konkrete Belege für Bioäquivalenz (auch zwischen Generika) gibt²⁵. Diese sind aber i.d.R. bei Produktwechseln insbesondere zwischen verschiedenen Generika nicht vorhanden, da Bioäquivalenz im Rahmen der Zulassung nur zu einem Referenzprodukt (i.d.R. dem Originator) belegt werden muss, nicht aber zwischen verschiedenen generischen Präparaten.

Da nach unserer Kenntnis nur ein Oxycodon-Retardpräparat mit 1x täglicher Gabe im Handel ist, hingegen aber sehr viele mit 2x täglicher Gabe, würde durch eine Einschränkung der Nichtaustauschbarkeit auf Präparate mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit ein wesentlicher Teil der Probleme auch mit diesem Opiat nicht gelöst werden. So kann es auch für einige Patienten von Vorteil sein – in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation – die Dosis ungleich zu verteilen, d.h. vom Schema (xy mg alle 12 Stunden = gleiche Dosis morgens und abends) abzuweichen.

Auch bei dem jetzt für Teil B vorgesehenen Stoff Oxycodon sollte daher das allgemeine Ersetzungsverbot greifen. Daher ist die Einschränkung „mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden“ zu streichen und durch „in Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung“ (und unabhängig von der Applikationshäufigkeit) zu ersetzen.

Falls diesem Anliegen nicht gefolgt werden kann, ist es zur Abbildung in der Apothekensoftware dringend erforderlich, zumindest die drei Stoffe Morphin, Hydromorphon und Oxycodon gleich zu behandeln bzw. im gleichen Teil der Anlage VII unter den gleichen Bedingungen zu führen.

Aus systematischer Sicht und unter dem Gesichtspunkt einer sachgerechten und rechtssicheren Abbildung in der Apothekensoftware ist weiterhin anzumerken, dass im Gegensatz zu den anderen Stoffen der Anlage VII Teil B auch bei Oxycodon Retardtabletten, wie bei Buprenorphin Pflastern, nicht ein absolutes Austauschverbot bestehen soll, sondern nur ein auf den Parameter „Applikationshäufigkeit. Sollte dies so umgesetzt werden, würde es zu erheblichen Problemen bei der Kennzeichnung der Pharmazentralnummern als nicht austauschbar führen.

Falls unserem Anliegen der Aufnahme aller Darreichungsformen von Oxycodon mit modifizierter Wirkstofffreisetzung nicht gefolgt werden sollte, regen wir an, den Sachverhalt der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit, wie auch bei Buprenorphin-Pflastern, über den Teil

22 EMA Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation) (CHMP/EWP/280/96 Corr*)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003126.pdf (am 06.09.2013)

23 EMA Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140482.pdf (am 06.09.2013)

24 Wunderer, H. Arzneimittel richtig Einnehmen, 2. Auflage 2000, GOVI-Verlag, Eschborn, ISBN 3-7741-0843-9, S. 63

25 Blume, H. et al. DPhG Leitlinie Gute Substitutionspraxis. Pharm. Ztg. 147, 10 (2002) 161-168

A der Anlage VII abzubilden, wie dies bereits bei den Opioiden/Opiaten Hydromorphon, Morphin und Tramadol bzgl. der Applikationshäufigkeit umgesetzt wurde.

So wird zwar auch in der Begründung des G-BA darauf hingewiesen, dass auch das BfArM darauf hinweist, dass Darreichungsformen (von Betäubungsmitteln) mit unterschiedlicher Wirkdauer (z. B. retardierte Präparate mit 12 oder 24 Stunden Wirkdauer) nicht austauschbar sind; in der Anlage VII Teil A ist diese Erkenntnis aber bisher weder einheitlich noch systematisch umgesetzt worden.

Die sachgerechte Abbildung von Oxycodon Retardtabletten (bzw. Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung), auch bzgl. der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit, in der Anlage VII Teil A würde auch die vom G-BA angeführte Begründung sinnvoll umsetzen, dass „Präparate mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit nicht gegeneinander austauschbar sind, (und) stellt in diesem Zusammenhang klar, was sich nach sachgerechter Auslegung der Anforderungen an den Austausch von Betäubungsmitteln insbesondere unter Berücksichtigung der betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften ergibt.“

Auch eine Abbildung über den Teil A benötigt von Seiten der Softwareumsetzung einen Vorlauf von mindestens 4 Wochen zwischen Veröffentlichung im Bundesanzeiger und In-Kraft-Setzung (vgl. Einwand 58).

Bewertung:

Der G-BA legt in Anlage VII die am Markt verfügbaren Darreichungsformen zugrunde. Oxycodon ist nur in Form von normal freisetzenden Darreichungsformen oder als Retardtabletten verfügbar, nicht als Hartkapseln / Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Über den Klarstellungsbedarf hinsichtlich der Retardtabletten mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit hinaus erkennt der G-BA unter Berücksichtigung seiner Kriterien, insbesondere der engen therapeutischen Breite, keinen Sachgrund, der eine Ausnahme vom Substitutionsgebot für den Wirkstoff Oxycodon rechtfertigt.

Hinweise, dass sich die Oxycodon-Präparate in ihrer Bioverfügbarkeit vor allem bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme deutlich voneinander unterscheiden, finden sich in den Fachinformationen nicht. Danach kann Oxycodon entweder zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Eine fettreiche Mahlzeit vor der Einnahme verändert weder die Maximalkonzentration noch das Ausmaß der Resorption von Oxycodon.

Da die vorgesehene Regelung anders als bei den Wirkstoffen Hydromorphon, Morphin und Tramadol nur eine Darreichungsform umfasst, ergibt sich auch kein Erfordernis für eine Aufnahme in Teil A der Anlage VII, in dem Hinweise zur Austauschbarkeit unterschiedlicher Darreichungsformen festlegt sind.

Das Argument, dass die vorgesehene Regelung zu Problemen bei der Kennzeichnung der Arzneimittel als nicht austauschbar führe, kann nicht nachvollzogen werden, da in Teil A der Anlage VII bereits zu den genannten drei weiteren Wirkstoffen Regelungen dahingehend bestehen, dass nur Arzneimittel mit gleicher Applikationshäufigkeit austauschbar sind.

Zum Inkrafttreten der Richtlinienänderung siehe Einwand 58.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

15. Einwand:

AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich dem Vorschlag zu Aufnahme von Oxycodon (Darreichungsform: Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden) einschließlich der dazu aufgeführten Begründungen an.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich keine Änderung ergibt.

16. Einwand:

DPhG

Es wird ein Regelungsvorschlag unterbreitet, der für die Praxis keinerlei Relevanz besitzt, da ein entsprechender Austausch bereits nach den Regelungen des Rahmenvertrages nach § 129 Abs. 2 SGB V nicht zulässig ist.[...]

Für den Patienten wird während der Titrationsphase die pro Tag benötigte Wirkstoffmenge vom behandelnden Arzt ermittelt und festgelegt. Diese kann nun auf eine oder zwei Tagesapplikationen verteilt werden, je nachdem, ob es sich um eine Twice-daily- oder eine Once-daily-Form handelt. Im ersten Fall verteilt sich die Tagesgesamtdosis dann auf zwei, alle 12 Stunden zu applizierende Tabletten, während sie im anderen Fall in einer einzigen Tablette enthalten ist, die dann für eine Wirksamkeit über 24 Stunden sorgt. Demzufolge ist auch in diesen Fällen nicht eine identische Wirkstärke gegeben, die Produkte unterscheiden sich vielmehr in ihrer Wirkstärke der einzelnen Tabletten um den Faktor zwei. Als Konsequenz folgt, dass auch hier eine Aut-idem-Substitution nach dem Rahmenvertrag nicht zulässig ist.

Bewertung:

Das derzeit einzige verfügbare Oxycodon-Retardpräparat zur 1 x täglichen Gabe ist in den Wirkstärken mit 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg Oxycodonhydrochlorid erhältlich. In den gleichen Wirkstärken sind Oxycodon-Retardpräparate zur 2 x täglichen Einnahme erhältlich. Damit sind die Wirkstärken im Hinblick auf die gesetzlichen Kriterien für einen Aut-idem-Austausch identisch, die für die jeweiligen Präparate vorgesehene Tagesdosis ist aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit jedoch unterschiedlich. Der G-BA sieht daher eine klarstellende Regelung als sachgerecht an.

3.2 Antikonvulsiva

17. Einwand:

Desitin

In der Epilepsitherapie gilt es, jedwedes Risiko für das Auftreten von Anfallsrezidiven zu vermeiden. Bezogen auf die medikamentöse Therapie betrifft dies insbesondere die Vermeidung von Schwankungen der individuellen Plasmaspiegel, welche als Folge der Substitution eines wirkstoffgleichen Arzneimittels auftreten können. Aus diesem Grund sollten Antiepileptika, sofern sie zur Behandlung einer Epilepsie eingesetzt werden, von der Substitution grundsätzlich ausgenommen werden²⁶.

Die Risiken des Austausches gelten in besonderem Maße für sogenannte „critical drugs“ (Wirkstoffe mit einer engen therapeutischen Breite) und für Retardformulierungen²⁶. Die in der aktuellen Entscheidung des GBA zur Bestimmung von Arzneimitteln genannten Wirkstoffe, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (2. Tranche), erfüllen unseres Erachtens die vom GBA genannten Kriterien hinsichtlich des Ausschlusses einer Ersetzung durch wirkstoffgleiche Arzneimittel.

DGfE

Für alle Antiepileptika, die für die Behandlung von Epilepsie eingesetzt werden, gilt aus Sicht der DGfE, dass ein Präparatewechsel aus rein ökonomischer Sicht für Epilepsiepatienten eine Reihe von negativen Folgen haben kann, für die unter Umständen sogar der einzelne Arzt haftbar gemacht werden kann (siehe "Empfehlung Generika, Februar 2013; Stellungnahme der DGfE, www.dgfe.org). Dies gilt für Phenobarbital, aber auch für Carbamazepin, Valproat und Primidon genauso wie für alle weiteren Antiepileptika wie unter anderem Oxcarbazepin, Levetiracetam, Lamotrigin und Topiramid. Die negativen Folgen basieren auf der Tatsache, dass generische Produkte hinsichtlich der Bioverfügbarkeit (Blutspiegel) Abweichungen nach oben von bis zu 25 % und nach unten von bis zu 20 % aufweisen dürfen. Entsprechende Abweichungen könnten sich bei dem therapeutischen Management von Epilepsien, besonders aber nicht ausschließlich bei anfallsfreien Patienten bemerkbar machen, da die optimale Dosierung für jeden Patienten sehr sorgfältig individuell anhand der Wirksamkeit und Verträglichkeit eingestellt werden muss²⁷.

Bei Neueinstellungen oder ohnehin erforderlichen Umstellungen der antiepileptischen Therapie können in der Regel problemlos eines der verfügbaren Präparate gewählt werden (Talati et al. 2012). Ein Präparatewechsel unter laufender Therapie aber kann nicht nur eine Verunsicherung beim Patienten zur Folge haben, sondern kann durch relevante Blutspiegelschwankungen zum Auftreten von Anfällen, Nebenwirkungen und einem verstärkten Interaktionspotenzial führen. Kommt es aufgrund von vermeidbaren Spiegelschwankungen zu einem Rezidivanfall, kann dies äußerst schwerwiegende Folgen für den Patienten nach sich ziehen. [...] Ein erhöhtes Interaktionsrisiko ist bei der Epilepsitherapie besonders zu beach-

26 Blume H; Brauer KG; Dingermann T; Mutschler E; Steinhilber D; Abdel-Tawab M. Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. Gute Substitutionspraxis. Leitlinie. Stand: 24.02.2014. http://www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionspraxis.pdf

27 Krauss GL, Caffo B, Chang YT, Hendrix CW, Chuang K. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol.* 2011 Aug;70(2):221-8

ten, da Patienten oft eine Kombination verschiedener Antiepileptika oder aufgrund von Komorbiditäten eine Kombination mit anderen Arzneimitteln erhalten.

Mit dem seitens der DGfE insbesondere bei anfallsfreien Patienten empfohlenen Ausschluss des "aut idems" soll verhindert werden, dass durch Präparatwechsel das oft mühevoll erreichte Therapieziel einer dauerhaften Anfalls- und/ oder Nebenwirkungsfreiheit gefährdet wird. Bei diesen Patienten sollte die erfolgreiche Arzneimittelzubereitung konstant eingesetzt werden, um einen verlässlichen Schutz vor weiteren Anfällen zu gewährleisten²⁸.

[...] Die DGfE empfiehlt daher, in die zweite Tranche der Änderung der AM-RL alle Antiepileptika, die für die Behandlung einer Epilepsie eingesetzt werden, in die Anlage VII -Teil B aufzunehmen.

Bewertung:

Der G-BA sieht unter Berücksichtigung seiner Kriterien die Voraussetzungen zur Aufnahme aller Antikonvulsiva in die Anlage VII Teil B als nicht erfüllt an.

Nach den Fachinformationen liegen 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 ist, 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 Topiramat ist der Fachinformation zu entnehmen, dass eine Routineüberwachung der Topiramat-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 Fall-

28 Hensler K, Uhlmann C, Parsehen T, Benecke R, Rösche J. Generic substitution of antiepileptic drugs- A survey of patients' perspectives in Germany and other Germanspeaking countries. *Epilepsy Behav.* 2013 Feb 13;27(1):135-139

konstellationen 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.

Zum Wirkstoff Lamotrigin ergeben sich nach einer kürzlich publizierten randomisierten, kontrollierten Studie zum Wechsel von Lamotrigin-Generika mit normal freisetzenden Darreichungsformen bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie keine Hinweise darauf, dass es zu Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel oder auf die Anzahl der epileptischen Episoden kommt (Lancet Neurology 2016, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00014-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00014-4)). Allerdings war die Fallzahl sehr gering, so dass die Studie hinsichtlich Unterschieden in der Häufigkeit von Krampfanfällen nicht ausreichend gepowert war.

Bei den Wirkstoffen Phenobarbital und Primidon jeweils in der Darreichungsform „Tabletten“ sieht der G-BA die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B hingegen als erfüllt an. Auch bei den Wirkstoffen Carbamazepin und Valproinsäure ist der G-BA bei den auch im Stellungnahmeverfahren zur 1. Tranche als besonders kritisch eingestuften Retardformen zu dem Ergebnis gekommen, dass die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B erfüllt sind. 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.

Carbamazepin und Valproinsäure werden als Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite angesehen. 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 werden beide Wirkstoffe mit ihren retardierten Darreichungsformen in die Anlage VII Teil B aufgenommen.

Die unzureichende Evidenzlage zum 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.

18. Einwand:

DPhG

Aus Sicht der pharmazeutischen Wissenschaften kann im Hinblick auf die daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen der Position 2 keinesfalls zugestimmt werden. Die restriktiven Kriterien, die sich der G-BA für die Aufnahme in die Liste gesetzt hat, sind keinesfalls als sachgerecht anzusehen. Auch die Begründung, dass sich z.B. aus den Fachinformationen keine Anhaltspunkte für relevante klinische Beeinträchtigungen bei einer Substitution ableiten ließen, geht am eigentlichen Kern des Problems vorbei, da dieser Quelle ausschließlich substanzbezogene Hinweise und Kriterien entnommen werden können, die – verständlicherweise – die formulierungsspezifisch auftretenden Effekte und Probleme nicht adressieren können. Auch in dieser Hinsicht ist eine Änderung der Bewertungskriterien dringendst geboten.

Forderung nach Einbeziehung aller Retardpräparate mit Antiepileptika

Die in den Tragenden Gründen im Hinblick auf die Valproinsäure-Retardtabletten aufgeworfene Frage, in wie weit "Beutel mit Retard-Minitabletten" ebenfalls betroffen seien, da sie – möglicherweise – nicht unter den Standard-Term "Retardtablette" fallen, zeigt wie wenig sinnvoll eine solche strikte Orientierung an formalen Definitionen ist, die noch dazu für die Arzneibücher festgelegt wurden, die sich bekanntlich wenig an der therapeutischen Verwendung der Arzneiformen orientieren. Dieser Umstand sollte bei einer kompetenten Klassifizierung von Darreichungsformen adäquate Berücksichtigung finden.

Auch der Hinweis, dass es selbst, wenn es sich um eine andere Darreichungsform handelte, keinen Regelungsbedarf gäbe, weil derzeit keine austauschfähigen Arzneimittel verfügbar seien, kann so nicht akzeptiert werden. Das würde nämlich bedeuten, dass wenn solche auf den Markt kämen, dann erst im Nachgang – und damit mit inadäquater zeitlicher Verzögerung – diese Grundsatzfrage geklärt werden müsste. Ein solches zögerliches Vorgehen kann nicht im Sinne der betroffenen Patienten sein, weshalb eine Einbeziehung aller Retardpräparate – und um solche handelt es sich ja zweifelsfrei auch bei den "Beuteln mit Retard-Minitabletten" – bereits zum jetzigen Zeitpunkt gefordert wird.

Im Übrigen gelten die für die Opioid-Retardpräparate gemachten Ausführungen zur Bedeutung der Wirkdauer in gleicher Weise für die Antiepileptika. Auch bei dieser Indikation sind gleichmäßige Blutspiegel für das Erreichen der gewünschten therapeutischen Effekte von ganz entscheidender Bedeutung, um "Durchbruchanfälle" zu vermeiden.

Die Mehrheit aller Patienten mit Epilepsie kann heute erfolgreich, d.h. mit einer dauerhaften Vermeidung von Anfällen, behandelt werden. Einen anfallsfreien Zustand zu erreichen, dauert allerdings oft Monate bis zu – manchmal – mehreren Jahren der Therapieeinstellung. Auch in der Therapie der Epilepsie hat die Einführung von verzögert freisetzenden Arzneimitteln mit bereits langjährig in der Therapie verwendeten Arzneistoffen (z.B. Carbamazepin, Phenytoin oder Oxcarbazepin) zu deutlich verbesserten Behandlungsergebnissen und einer gesteigerten Lebensqualität der Patienten geführt. Mit Hilfe von retardierten Antiepileptika-Zubereitungen wird bei der Langzeittherapie eine bessere Anfallskontrolle und vor allem eine optimierte Verträglichkeit – nach allgemeiner Einschätzung als eine Folge der geringeren Fluktuation der Serumkonzentrationen – erreicht²⁹.

Vor diesem Hintergrund kann nicht überraschen, dass aus der Praxis wiederholt auf Probleme bei der generischen Substitution mit oralen Antiepileptika hingewiesen wurde³⁰. Um ein solches Risiko zu minimieren, empfehlen praktisch alle relevanten Therapie-Leitlinien, von

29 Bialer, M.: Extended-release formulations for the treatment of epilepsy. CNS Drugs 21/9 (2007) 765-774.

30 Putrus, M.: Generic Substitution of Narrow Therapeutic Index Drugs. Edited by Nissrine Kazoun 1 (2008)

einer generischen Substitution bei oralen Antiepileptika vollkommen abzusehen. Es bleibt unverständlich, mit welcher wissenschaftlichen Rationale sich der G-BA dieser Einschätzung der kompetenten Fachgremien entzieht.

Die erhobenen Daten zur generischen Substitution von Antiepileptika verdeutlichen, dass die therapeutischen Probleme nach einem Preparateaustausch nicht nur patientenindividuell auftreten, sondern ein generelles therapeutisches Risiko darstellen.

Nachfolgend soll beispielhaft auf Publikationen hingewiesen werden, in denen über Probleme bei der generischen Substitution mit oralen Antiepileptika berichtet wurde:

- "Probleme bei der Generika-Substitution von Antiepileptika" [Krämer 2010]³¹:
- "Experience with generic drugs in epilepsy patients" [Kramer 2007]³²:
- "Substitution of anticonvulsant drugs" [Steinhoff 2009]³³:
- "Antiepileptic drug switching and epilepsy-related events in subjects with epilepsy: a case-control analysis of health insurance claims data" [Nguyen 2013]³⁴:
- "Antiepileptic Medication Drug Formulation Changes and their Relationship to Outcomes" [Rascati 2009]³⁵:

[...] Die klinischen Beobachtungen sind höher zu bewerten als theoretische Überlegungen bezüglich eines "Verzerrungspotentials".

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 17.

Gemäß 4. Kapitel  52 Abs. 4 VerfO werden grundsätzlich nur solche Arzneimittel von der Ersetzung ausgeschlossen, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß  129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind.

Grundsätzlich prüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unter Berücksichtigung seiner Beobachtungspflicht erst mit Marktverfügbarkeit austauschbarer Arzneimittel unter Heranziehung der jeweiligen Fachinformationen, ob die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B erfüllt sind. Vor Marktverfügbarkeit entsprechender Preparate kann der G-BA nicht abschließend bewerten, ob Arzneimittel nach den Kriterien des  129 Abs. 1 Satz 2 SGB V gegen preisgünstigere, wirkstoffgleiche Arzneimittel zu ersetzen sind und insofern ggf. ein Regelungsbedarf bestünde.

Die Heranziehung der Standard Terms dient dem systematischen Vorgehen zur Bezeichnung der Darreichungsformen in der Arzneimittel-Richtlinie.

31 Kraemer, G. and Honegger, U.: Probleme bei der Generika-Substitution von Antiepileptika. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, 161/7 (2010) 244-249.

32 Kramer, G. et al.: Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. Epilepsia 48/3 (2007) 609-611.

33 Steinhoff, B.J. et al.: Substitution of anticonvulsant drugs. Ther.Clin.Risk Manag. 5/3 (2009) 449-457.

34 Nguyen, H.: 2013. Antiepileptic Drug Switching and Epilepsy-related Events in Subjects with Epilepsy: A Case-Control Analysis of Health Insurance Claims Data, Thesis, University of Washington, 2013.

35 Rascati, K.L. et al: Effects of antiepileptic drug substitutions on epileptic events requiring acute care. Pharmacotherapy, 29/7 (2009) 769-774.

Die Bewertung der vom Stellungnehmer vorgelegten Studien erfolgt gemäß VerFO nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin. Es handelt sich neben narrativen Übersichtsarbeiten um eine explorative Befragung, die u.a. aufgrund des Studiendesigns und einer möglichen selektiven Information für eine Bewertung nicht ausreichend valide ist. Weiterhin wurden retrospektive Beobachtungsstudien auf Basis von Abrechnungsdaten aus den USA vorgelegt. Auch diese Studien weisen verschiedene limitierende Faktoren auf. Dazu gehören z.B. ein möglicher Selektionsbias hinsichtlich der Patientenauswahl, mögliche Fehlklassifikationen bei den Daten, Fehlen wichtiger klinischer Daten z.B. zur Erkrankungsschwere und weiterer Ursachen für epileptische Anfälle, fehlende Daten zur tatsächlichen Arzneimittelanwendung sowie die Verwendung von Surrogaten für das Auftreten von Anfällen anstelle von Diagnosedaten.

Durch das erhebliche Verzerrungspotenzial sind die Untersuchungen für eine Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht ausreichend valide.

19. Einwand:

Hexal

Wir sind der Ansicht, dass ein Austausch von Arzneimitteln bei der gesamten Gruppe der Antikonvulsiva mit hohen Risiken verbunden ist und daher unbedingt vermieden werden sollte. Folgend begründen wir, dass neben Carbamazepin und Valproinsäure auch Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramal aufgenommen werden sollten.

Bei den Arzneistoffen zur Behandlung der Epilepsie handelt es sich in den meisten Fällen um sogenannte „critical drugs“, also Arzneistoffe, bei denen eine kleine Änderung in der systemischen Konzentration des Wirkstoffs zu erheblichen Änderungen in der Pharmakodynamik führen und schwerwiegende klinische Folgen haben kann.

Unter die „critical drugs“ werden die beiden Wirkstoffe Carbamazepin und Valproinsäure subsumiert. [...] Bei Arzneistoffen, die zu den „critical drugs“ zählen, ist der Austausch von wirkstoffgleichen Produkten untereinander kritisch, da sich die Bioverfügbarkeit verschiedener Präparate deutlich unterscheiden kann, auch wenn die jeweilige Bioäquivalenz zum Erstanbieter gegeben ist.

Die Mehrzahl der Epilepsie-Patienten wird mit vorzugsweise retardierten Darreichungsformen behandelt, da es sich um eine Dauertherapie handelt. Darunter zählen die beiden Wirkstoffe Carbamazepin und Valproinsäure. Durch die retardierte Darreichungsform wird die Patientencompliance durch eine reduzierte Einnahmefrequenz verbessert. Zudem wird versucht, einen möglichst konstanten Plasmaspiegel für eine sichere Therapie aufrechtzuerhalten. Die „critical drugs“, wie Carbamazepin und Valproinsäure, die in retardierter Darreichungsform verabreicht werden, sind noch kritischer einzustufen bzgl. des Austausches von Präparaten untereinander. Auch die Indikation Epilepsie an sich ist aus den nachfolgend geschilderten Gründen als „kritische Indikation“ anzusehen: Zur Behandlung dieses Krankheitsbildes ist ein besonders aufwändiger und langwieriger Titrations- und Einstellungsprozess nötig, um ein optimales Therapieergebnis zu erzielen. Darüber hinaus sind möglichst gleichmäßige Wirkspiegel wichtig, da ein enges therapeutisches Fenster vorliegt. Bereits geringe Abweichungen der Plasma-Zeit-Konzentrationen können dazu führen, dass Anfälle wieder auftreten oder vermehrt auftreten. Ein Wechsel zwischen zwei wirkstoffgleichen, bioäquivalenten Präparaten kann aufgrund des engen individuellen therapeutischen Fensters zu Durchbruchanfällen führen.

Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der ein Therapieversagen gravierende Folgen haben kann. Ein Erhalt der Anfallsfreiheit ist für einen Epilepsie-Patienten von enormer Bedeutung [...]. Daher besteht in der Behandlung der Epilepsie der Konsens, gut eingestellte Epilepsiepati-

enten nicht auf andere wirkstoffgleiche Produkte umzustellen. Dies gilt für alle Antikonvulsiva³⁶. Die Leitlinie für Epilepsie im Erwachsenenalter der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (09/2012) schreibt dazu: „Ein permanenter Wechsel zwischen verschiedenen generischen Präparaten ist aus den oben genannten Gründen für Anfallspatienten als kritisch anzusehen, da Blutspiegelschwankungen der Substanz von bis zu 45 % möglich sind.“ und „...Keinesfalls dürfen aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wiedergewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten gefährdet werden, was z. B. mit einem Verlust der Fahrtauglichkeit einhergehen würde. Hier bestehen u. U. auch Haftungsansprüche gegenüber dem Arzt oder dem Apotheker. Zudem ist der Arzt verpflichtet, den Patienten über das Risiko jedes Medikamentenwechsels aufzuklären; das schließt den Wechsel vom Original zum Generikum (und umgekehrt) ein“³⁷.

Die Erfahrung zeigt, dass es bei Antiepileptika häufiger als bei anderen Arzneistoffgruppen zu einer Rückumstellung auf das vorherige Präparat kommt. Ein Präparatewechsel ist mit einem erhöhten Risiko für Krankenhauseinweisungen, Kopfverletzungen und Knochenbrüchen verbunden, d.h. dass der gewünschte Einspareffekt durch eine Umstellung auf ein anderes Präparat häufig nicht erreicht werden kann.

Klinische Studien zur Häufigkeit und Schwere von Problemen bei Patienten durch eine Substitution von Antiepileptika fehlen, da gegen die Durchführung derartiger Studien schon grundlegende ethische Bedenken auf Basis der Deklaration von Helsinki sprechen.[...]

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 17.

20. Einwand:

Janssen-Cilag

Aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH ist der Wirkstoff Topiramate zu den Antikonvulsiva ebenfalls auf die Substitutionsliste Teil B aufzunehmen.

Wenn Patienten mit Epilepsie von einem Präparat auf ein anderes, (auch wirkstoffgleiches) Präparat umgestellt werden, können bei bestimmten Patienten schwerwiegende Probleme auftreten – dies haben mittlerweile eine Vielzahl von Neurologen und Neuropädiatern in Deutschland und der USA im Rahmen von Befragungen bestätigt^{38 39}.

Aufgrund der laut Arzneimittelrecht zulässigen Schwankungsbereiche der Bioverfügbarkeit sind sowohl Anfallsrezidive als auch eine vermehrte Toxizität mögliche Folgen der Substitution. Bei jedem 5. bis 10. Patienten muss die Umstellung deshalb anschließend wieder rück-

36 Blume et al. „Gute Substitutionspraxis“ der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V., 24.02.2014. http://www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionspraxis.pdf; aufgesucht am 02.06.2015

37 Prof. Dr. Felix Rosenow. Status epilepticus im Erwachsenenalter. <http://www.dgn.org/leitlinien/2303-II-2a-2012-status-epilepticus-im-erwachsenenalter>, aufgesucht am 09.06.2015

38 Wilner AN. Therapeutic equivalence of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 995–998

39 Krämer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfäfflin M, May TW. Erfahrungen mit Generika bei Epilepsiepatienten. Ergebnisse einer internetbasierten Befragung in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Akt Neurol* 2006; 33: 431-438

gängig gemacht werden, wie eine Auswertung kanadischer Versichertendaten gezeigt hat⁴⁰. Für die Patienten können die Folgen irreversibel sein. Bereits das einmalige erneute Auftreten eines epileptischen Anfalls kann für Patienten erhebliche Folgen wie z.B. den Entzug der Fahrerlaubnis nach sich ziehen.

Eine unkontrollierte Substitution von Antiepileptika z.B. infolge der Rabattverträge ist daher medizinisch nicht zu verantworten. Diese Auffassung vertritt auch die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie⁴¹. Insbesondere nach Erreichen von Anfallsfreiheit ist es für die Betroffenen von erheblicher sozialer Bedeutung, dieses Therapieziel aufrechtzuerhalten.

Auch die finanzielle Situation im Gesundheitswesen führt zunehmend zu strengeren Auflagen, um Einsparungen zu erzielen. Dazu gehört auch der Ersatz des Originalpräparats durch ein Generikum oder die Therapie mit einem Generikum von Anfang an.

Doch abgesehen von möglichen gesundheitlichen Risiken, die gerade bei Epilepsiepatienten mit einem Präparatewechsel verbunden sein können⁴², führt auch ein genauerer Blick auf die Kosten vor Augen, dass eine Umstellung auf Generika bei Patienten mit Epilepsie keinesfalls der Königsweg ist, um eine Kostenersparnis zu erreichen. Wie Analysen belegen, ist der ökonomische Nutzen sogar äußerst vordergründig. Eine Kostenersparnis ist höchstens kurzfristig gegeben, hinsichtlich der Gesamtausgaben muss dagegen sogar mit einer Zunahme gerechnet werden⁴².

Relevante Daten dazu stammen aus retrospektiven Analysen großer Versicherungsdatenbanken zur medizinischen und pharmazeutischen Versorgung. Die meisten verfügbaren Daten beziehen sich auf eine Substitution von Lamotrigin⁴³ oder Topiramat⁴⁴. Zum Beispiel lieferte eine Analyse aus der kanadischen Provinz Québec Informationen zu 948 Topiramat-Patienten, die über einen Untersuchungszeitraum von 665 Tagen mit dem Originalpräparat, mit einem Generikum oder mehreren Generika behandelt wurden. Hier wurde für Patienten, die von dem Originalpräparat Topamax[®] auf ein Generikum umgestellt wurden, ein wesentlicher Anstieg der Verwendung verschreibungspflichtiger Medikamente und ein signifikanter Anstieg der Krankenhausaufenthalte festgestellt. Das Risiko für Kopfverletzungen war bei den Patienten mit mehrfachem Präparatewechsel 5-fach höher⁴⁴.

In einer erweiterten Analyse mit 1.164 Topiramat-Patienten^{45 46} wurden die klinischen Ergebnisse auf das deutsche Gesundheitssystem umgerechnet. So ergeben sich – wenn man in einem Modell von einer vollständigen Umstellung von Topamax[®] auf Generika ausgeht – ver-

40 Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switches of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drugs classes. *Epilepsia* 2007; 48: 464-469

41 Krämer G. Aut-idem-Ankreuzen: bei Antiepileptika wichtiger denn je! *Akt Neurol* 2008; 35: 108-109

42 Crawford P, Feely M, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165-76

43 LeLorier J, Duh MS, Paradis PE et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 2179-86

44 LeLorier J, Duh MS, Paradis PE. The Risks of Multiple-Generic Substitution of Antiepileptic Drugs: The Case of Topiramate. Poster Nr. PND-46 präsentiert auf dem ISPOR, 13th Annual International Meeting, Toronto, Ontario, Canada, May 3-7, 2008

45 Paradis PE, Latremouille-Viau D, Lefebvre P, et al. Impact of generic substitution of topiramate for patients with epilepsy. *Eur J Neurol.* 2009;16:140

46 Paradis PE, Latremouille-Viau D, Lefeulle MH, et al. Die Auswirkungen der generischen Substitution von Topiramat auf Gesundheitsausgaben: Übertragung kanadischer Erfahrungen auf das deutsche Gesundheitssystem – Poster Nr. 206 präsentiert auf der 6. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 20.-23. Mai 2009, Rostock, Germany

glichen mit dem letzten Monat unter Patentschutz (09/2009) um ein Viertel (23,6%) höhere Gesamtausgaben durch vermehrte Arztbesuche, Hospitalisierungen und erhöhten Medikamentenverbrauch. Diese Mehrausgaben sind von unserem Gesundheitssystem und in Form von Zuzahlungen auch von jedem betroffenen Patienten zu tragen.

Kurzfristige Kosteneinsparungen, die durch einen niedrigeren Preis von Generika erzielt werden, werden durch Mehrausgaben an Verordnungen, Praxisbesuchen, Krankenhaus- und Notfallaufnahmen überkompensiert. Keinesfalls sollte aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wiedergewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten gefährdet werden.

Bewertung:

Der G-BA sieht unter Berücksichtigung seiner Kriterien die Voraussetzungen zur Aufnahme von Topiramamat in die Anlage VII Teil B als nicht erfüllt an.

Der Fachinformation zu entnehmen, dass eine Routineüberwachung der Topiramamat-Plasmakonzentrationen nicht notwendig ist. In klinischen Studien gab es keine konsistente Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und der Wirksamkeit oder unerwünschten Ereignissen.

Die Bewertung der vom Stellungnehmer vorgelegten Studien erfolgt gemäß VerfO nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin. Vornehmlich handelt es sich um explorative Befragungen u. a. mit dem Risiko selektiver Information oder um retrospektive Analysen von Verordnungs- bzw. Abrechnungsdaten. Diese Studien weisen verschiedene limitierende Faktoren auf. Dazu gehören z.B. ein möglicher Selektionsbias hinsichtlich der Patientenauswahl, mögliche Fehlklassifikationen bei den Daten, Fehlen wichtiger klinischer Daten z.B. zur Erkrankungsschwere und Ursachen für epileptische Anfälle, fehlende Daten zur tatsächlichen Arzneimittelanwendung sowie zu Gründen für einen Präparatewechsel. Durch das erhebliche Verzerrungspotenzial sind die Untersuchungen für eine Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht ausreichend valide.

3.2.1 Carbamazepin

21. Einwand:

ABDA

Aus unserer Sicht sollten nicht nur „Retardtabletten“ sondern alle Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung mit den Wirkstoffen Carbamazepin und Valproinsäure aus folgenden Gründen in die Anlage VII Teil B aufgenommen werden:

Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der ein Therapieversagen gravierende Folgen haben kann. Die hier benannten Antiepileptika/Antikonvulsiva erfüllen in Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung, zu denen auch die Retardtabletten gehören, sowohl unsere Kriterien zur Aufnahme als auch die des G-BA. Es sind Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite. Carbamazepin und Valproinsäure zeigen darüber hinaus eine nicht lineare Kinetik^{47 48 49}. Bei diesen Substanzen ist das Risiko eines Präparateaustausches besonders

47 Fachinformation Tegretal® Suspension, Stand: Februar 2013

hoch einzustufen, da geringfügige Änderungen der eingenommenen bzw. systemisch verfügbaren Arzneistoffmengen zu deutlich veränderter Wirksamkeit führen können. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Carbamazepin eine schlechte Löslichkeit aufweist. Bei schlechter Löslichkeit kommt der Formulierung des Fertigarzneimittels eine besonders wichtige Rolle zu, und die Bioverfügbarkeit kann sich in Abhängigkeit vom Präparat deutlich unterscheiden.

Systematische Untersuchungen oder gar klinische Studien zur Häufigkeit und Schwere von Problemen bei Patienten durch eine generische Substitution bei Antiepileptika fehlen ebenso wie bei anderen kritischen Arzneistoffgruppen⁵⁰. Gegen die Durchführung derartiger prospektiver, randomisierter klinischer Studien sprechen (unabhängig vom Arzneistoff) schon grundlegende ethische Bedenken auf Basis der Deklaration von Helsinki.

Auch wenn eine Metaanalyse von randomisierten Studien keine Hinweise auf Unterschiede zwischen Generika und Original hinsichtlich des Risikos für epileptische Anfälle ergab⁵¹, zeigen Fallberichte, dass eine langjährige Anfallsfreiheit durch den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum gefährdet sein kann^{52 53}. Auch gibt es Hinweise, dass es bei Antiepileptika häufiger als bei anderen Arzneistoffgruppen zu einer Rückumstellung auf das vorherige Präparat kommt^{54 55 56}.

Retrospektive Datenbankanalysen weisen zudem darauf hin, dass bei Patienten mit Präparatwechseln ein erhöhtes Risiko für Krankenhauseinweisungen sowie Kopfverletzungen und Knochenbrüche vorliegt⁵⁷. Auch wenn das Risiko für einen Anfall aufgrund eines Generikaustauschs nicht sehr hoch ist, muss vor allem die Besonderheit des Krankheitsbildes Epilepsie berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für gut eingestellte Patienten mit Anfallsleiden, bei denen durch einen erneuten Anfall wiedergewonnene soziale Vorteile (z. B. Fahrtauglichkeit) und das Vertrauen in die Arzneimitteltherapie gefährdet werden. Bereits kleine Änderungen der Bioverfügbarkeit können Nebenwirkungen verursachen bzw. Anfälle provozieren^{58 59}.

48 Fachinformation Phenydan®, Stand: Dezember 2012

49 Fachinformation Orfiril® 150/300/600, Stand Juli 2013

50 Bazil, C. W. Generic substitution: are antiepileptic drugs different? *Neurology* 5 (2009) 587-588.

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

52 Steinhoff, B. J., Runge, U., Witte, O. W., et al. Substitution of anticonvulsant drugs. *Ther Clin Risk Manag.* 5 (2009) 449-457.

53 Erster epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Thieme Verlag Stuttgart 2008, S. S. 654 ff.

54 Zachry, W. M., III, Doan, Q. D., Clewell, J. D. et al. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia.* 50 (2009) 493-500.

55 Andermann, F., Duh, M. S., Gosselin, A., et al., Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia.* 48 (2007) 464-469.

56 Leloirier, J., Duh, M. S., Paradis, P. E. et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 70 (2008) 2179-2186.

57 Duh, M. S., Paradis, P. E., Latremouille-Viau, D., et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 72 (2009) 2122-2129.

58 Berg, M.J., Gross, R.A., Tomaszewski, K.J., Zingaro, W.M., Haskins, L.S. Generic substitution in the treatment of epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 71, 7 (2008) 525-530.

In der Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wurden Empfehlungen zum Einsatz generischer Antiepileptika bei Epilepsie-Patienten formuliert⁶⁰. Danach spricht grundsätzlich nichts gegen die Verordnung eines Generikums bei Ersteinstellung. In der Dauertherapie sollten jedoch Wechsel zwischen verschiedenen Präparaten vor allem bei anfallsfreien Patienten vermieden werden. Keinesfalls dürfen nach der Leitlinie aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wiedergewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten durch einen Präparatewechsel gefährdet werden, was z. B. mit einem Verlust der Fahrtauglichkeit einhergehen würde. Auch in einem Artikel des *arznei-telegramms* wird explizit von einer automatischen Substitution im Rahmen von Rabattverträgen abgeraten⁶¹.

Für die Aufnahme auf die Substitutionsausschlussliste werden aber nicht nur Retardtabletten sondern alle modifiziert freisetzende Darreichungsformen mit den Wirkstoffen Carbamazepin und Valproinsäure (auch als Natriumvalproat und Valproinsäure in Kombination mit Natriumvalproat) vorgeschlagen, auch wenn es nach unserer Kenntnis von Carbamazepin derzeit nur als Retardtabletten bezeichnete modifiziert frei setzende Darreichungsform im Handel gibt; dies kann sich aber 14-tägig ändern. Im Handel befindliche Darreichungsformen mit modifizierter (retardierter) Freisetzung von Valproinsäure sind hingegen nicht nur Retardtabletten sondern auch Retard-Minitabletten und Retardkapseln (z. B. Orfiril® long); hier sollte eine Klarstellung wie vorgeschlagen erfolgen.

Die weitere Begründung ist identisch wie bei den Opioiden/Opiaten.

Bewertung:

Der G-BA legt in Anlage VII die am Markt verfügbaren Darreichungsformen zugrunde. Carbamazepin und Valproinsäure sind bezogen auf die austauschbaren Arzneimittel nur in Form von normal freisetzenden Darreichungsformen oder als Retardtabletten verfügbar, nicht als Hartkapseln / Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Vom Stellungnehmer wurde eine systematische Übersicht einschließlich Metaanalyse vorgelegt⁵¹. Diese schließt RCTs sowie Beobachtungsstudien ein, in denen die Anfallshäufigkeit und weitere Endpunkte im Vergleich von Originalprodukt und Generikum untersucht wurden. In den RCTs wurden keine Unterschiede in der Anfallshäufigkeit festgestellt, bei den vom Evidenzlevel her niedrigeren Beobachtungsstudien wurden Trends zu einer vermehrten Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen bzw. Änderungen bei den Arzneimittelverordnungen festgestellt, die nach Auffassung der Autoren auf eine Änderung bei der Anfallskontrolle zurückgeführt werden könnten. Jedoch bestehen bei diesen Studien erhebliche Limitationen aufgrund nicht gemessener Confounder bzw. anderer Faktoren aufgrund des Studiendesigns. Limitationen bei den RCTs waren eine kurze Studiendauer und kleine Patientenkollektive. Die Studien wurden hinsichtlich Unterschieden in pharmakokinetischen Parametern gepowert.

59 Di Bonaventura, C., Fattouch, J., Fabbrini, G., Manfredi, M., Prencipe, M., Gialonardo, T.A. Switching from branded to generic antiepileptic drugs as a confounding factor and unpredictable diagnostic pitfall in epilepsy management. *Epileptic Disord.* 9, 4 (2007) 465-466.

60 Leitlinie "Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter" Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Stand: 30.09.2012.

61 N.N. *arznei-telegramm* 44 (2013) 44-5.

Bei den weiteren Publikationen handelt es sich neben narrativen Übersichtsarbeiten um explorative Befragungen, die u.a. aufgrund des Studiendesigns und einer möglichen selektiven Information für eine Bewertung nicht ausreichend valide sind. Weiterhin wurden retrospektive Analysen von Verordnungs- bzw. Abrechnungsdaten vorgelegt. Diese Studien weisen verschiedene limitierende Faktoren auf. Dazu gehören z.B. ein möglicher Selektionsbias hinsichtlich der Patientenauswahl, mögliche Fehlklassifikationen bei den Daten, Fehlen wichtiger klinischer Daten z.B. zur Erkrankungsschwere und Ursachen für epileptische Anfälle, fehlende Daten zur tatsächlichen Arzneimittelanwendung sowie die Verwendung von Surrogaten für das Auftreten von Anfällen anstelle von Diagnosedaten. Durch das erhebliche Verzerrungspotenzial sind die Untersuchungen für eine Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht ausreichend valide.

Der G-BA ist bei den Wirkstoffen Carbamazepin und Valproinsäure bei den auch im Stellungnahmeverfahren zur 1. Tranche als besonders kritisch eingestuften Retardformen jedoch zu dem Ergebnis gekommen, dass die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B erfüllt sind. 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.

Carbamazepin und Valproinsäure werden als Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite angesehen. 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 werden beide Wirkstoffe mit ihren retardierten Darreichungsformen in die Anlage VII Teil B aufgenommen.

Die unzureichende Evidenzlage zum 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.

22. Einwand:

AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich der Position 1 einschließlich der dazu aufgeführten Begründungen an.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 21. Der Wirkstoff Carbamazepin in der Darreichungsform „Retardtabletten“ wird in Anlage VII Teil B aufgenommen.

23. Einwand:

Desitin

Aufgrund seiner chemischen Eigenschaften zählt Carbamazepin zu den Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite^{62 63 64}. [...]

Der für Carbamazepin wirksame Blutspiegelbereich wird laut Fachinformation mit einer Konzentration von 4 – 12 µg/ml angegeben (Fachinformation Timonil® retard). Gleichzeitig wird die Schwelle für das Auftreten von Nebenwirkungen bei einer Konzentration von 8 – 9 µg/ml angegeben. Somit sind therapeutischer Bereich und der Bereich, in dem es zu Nebenwirkungen kommen kann, nicht nur nah beieinander, sondern überschneiden sich sogar.

Um den speziellen physiko-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes gerecht zu werden bzw. zu gewährleisten, dass die Therapie der Patienten mit Carbamazepin ein Höchstmaß an Sicherheit aufweist, werden in der FI (z. B. Timonil® retard) verschiedene Aspekte des therapeutischen drug monitoring (wie z.B. Plasmaspiegelbestimmungen) erwähnt. Zum einen wird in der FI unter Punkt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ darauf hingewiesen, dass: *„...insbesondere bei Langzeittherapie neben Blutbild, Leber- und Nierenfunktion auch die Carbamazepinspiegel regelmäßig zu kontrollieren sind“*. Der weitaus größte Teil der Patienten, die Carbamazepin als Antiepileptikum erhalten, nehmen den Wirkstoff dauerhaft ein, da es sich in der Regel bei der Epilepsitherapie um eine Langzeittherapie handelt. Teilweise ist die Medikamenteneinnahme aufgrund der Chronizität der Erkrankung auch lebenslang notwendig.

Darüber hinaus wird unter Punkt 4.2. „Dosierung und Art der Anwendung“ empfohlen, dass auch für die Festlegung der therapeutischen Dosis – insbesondere in der Kombinationstherapie – die Bestimmung des Plasmaspiegels mit herangezogen werden soll. Die Behandlung der Epilepsie erfordert häufig eine Kombinationstherapie mit einem oder mehreren Antiepileptika. Dies bestätigt eine aktuelle Auswertung aus Deutschland, in der der Anteil Patienten, die eine antiepileptische Kombinationstherapie mit einem oder mehreren Antiepileptika erhalten, mit über 50 % angegeben wird⁶⁵.

62 Patsalos PN; Berry D.; Bourgeois .F; Cloy, J.; Glauser TA; Johannessen SI; Leppik IE; Tomson T; Perucca E. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*; 49/7; 1239-76 /2008/

63 MHRA, Antiepileptic drugs: changing between different manufacturers' products. 11. November 2013. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con335046.pdf>

64 NN, Zum Wechsel auf Generika in der Antiepileptischen Therapie. *arznei-telegramm*; 44/5; 44-45 /2013/

65 Hamer HM; Dodel R; Strzelczyk A; Balzer-Geldsetzer M; Reese JP; Schöffski O; Graf W; Schwab S; Knake S; Oertel WH; Rosenow F; Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany-a nationwide population-based study in children and adults. *Journal of neurology*; 259/11; 2376-84 /2012/

In der Fachinformation wird an anderer Stelle zusätzlich empfohlen in der Epilepsitherapie bei anfallsfreien Patienten Carbamazepin nicht mit wirkstoffgleichen Produkten auszutauschen (siehe FI z.B. Timonil® retard, unter Punkt 4.2. Dosierung und Art der Anwendung). Die Behandlung mit Carbamazepin sollte auch grundsätzlich von einem in der Epilepsitherapie erfahrenen Facharzt überwacht werden (siehe FI z.B. Timonil® retard, unter Punkt 4.2. Dosierung und Art der Anwendung). Nur der erfahrene Facharzt kann die individuelle Anfallsituation ausreichend bewerten und dann ggf. ein aut-idem Kreuz setzen, um einen generischen Austausch zu vermeiden. Eine solche fachkompetente Betreuung ist jedoch in der Realität häufig nicht gewährleistet.

Von insgesamt 454.231 Carbamazepin-Verordnungen pro Jahr über GKV-Rezepte, werden über die Hälfte aller Carbamazepin-Verordnungen von Hausärzten getätigt (55 %). Dabei werden allerdings lediglich 23 % aller Carbamazepin-Verordnungen vom Hausarzt vor Austausch geschützt⁶⁶. Bei den Fachärzten liegt der Anteil des Substitutionsverbotes bei Carbamazepin-Verordnungen bei 49 % und ist somit mehr als doppelt so hoch.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 21. Der Wirkstoff Carbamazepin in der Darreichungsform „Retardtabletten“ wird in Anlage VII Teil B aufgenommen.

24. Einwand:

Hexal

Wir vertreten die Ansicht, dass Carbamazepin und Valproinsäure auf die Substitutionsausschlussliste aufgenommen werden sollten.[...]

Unter die „critical drugs“ werden die beiden Wirkstoffe Carbamazepin und Valproinsäure subsumiert. Ein Kriterium dafür ist, dass beide Wirkstoffe eine nicht-lineare Pharmakokinetik haben. Zudem ist die tatsächliche therapeutische Breite der Wirkstoffe nicht ersichtlich, also demjenigen patientenindividuellen Dosierungsbereich zwischen der Dosis, bei der eine klinische Wirkung eintritt und derjenigen, bei der es zu toxischen Nebenwirkungen kommt. Carbamazepin hat zudem eine schlechte Wasserlöslichkeit. Wenn ein Arzneistoff schlecht wasserlöslich ist, hat die Formulierung des Arzneimittels einen besonders wichtigen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Bei Arzneistoffen, die zu den „critical drugs“ zählen, ist der Austausch von wirkstoffgleichen Produkten untereinander kritisch, da sich die Bioverfügbarkeit verschiedener Präparate deutlich unterscheiden kann, auch wenn die jeweilige Bioäquivalenz zum Erstanbieter gegeben ist.

Die Mehrzahl der Epilepsie-Patienten wird mit vorzugsweise retardierten Darreichungsformen behandelt, da es sich um eine Dauertherapie handelt. Darunter zählen die beiden Wirkstoffe Carbamazepin und Valproinsäure. Durch die retardierte Darreichungsform wird die Patientencompliance durch eine reduzierte Einnahmefrequenz verbessert. Zudem wird versucht, einen möglichst konstanten Plasmaspiegel für eine sichere Therapie aufrechtzuerhalten. Die „critical drugs“, wie Carbamazepin und Valproinsäure, die in retardierter Darreichungsform verabreicht werden, sind noch kritischer einzustufen bzgl. des Austausches von Präparaten untereinander. Auch die Indikation Epilepsie an sich ist als „kritische Indikation“ anzusehen: Zur Behandlung dieses Krankheitsbildes ist ein besonders aufwändiger und langwieriger Titrations- und Einstellungsprozess nötig, um ein optimales Therapieergebnis zu

66 G40 und G41 Valproinsäure, Carbamazepin, Primidon, Phenobarbital Verordnungen /aut-idem Status, September 2013 (MAT). Verschreibungsindex für Pharmaindustrie, IMS health

erzielen. Darüber hinaus sind möglichst gleichmäßige Wirkspiegel wichtig, da ein enges therapeutisches Fenster vorliegt. [...]

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 21. Die Wirkstoffe Carbamazepin und Valproinsäure in der Darreichungsform „Retardtabletten“ werden in Anlage VII Teil B aufgenommen.

3.2.2 Valproinsäure

25. Einwand:

ABDA

Siehe Einwand 21 - Carbamazepin

Bewertung:

Siehe Bewertung zu den Einwänden 21 / 26.

26. Einwand:

AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich der Position 1 einschließlich der dazu aufgeführten Begründungen an.

Bewertung:

Der G-BA ist bei den Wirkstoffen Carbamazepin und Valproinsäure bei den auch im Stellungnahmeverfahren zur 1. Tranche als besonders kritisch eingestuften Retardformen zu dem Ergebnis gekommen, dass die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B erfüllt sind. 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.

Carbamazepin und Valproinsäure werden als Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite angesehen. 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 werden beide Wirkstoffe mit ihren retardierten Darreichungsformen in die Anlage VII Teil B aufgenommen.

Die unzureichende Evidenzlage zum 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.

27. Einwand:

Desitin

Für die sichere klinische Anwendung von Valproinsäure ist es für den Arzt relevant, dass die verfügbaren oralen Valproinsäure-Formulierungen – auch die verschiedene Retard-Formulierungen weisen zum Teil sehr unterschiedliche Absorptions-Muster auf – als „nicht austauschbar“ angesehen werden sollten⁶⁷. Die Absorption und damit die Bioverfügbarkeit von Valproinsäure wird von vielen Faktoren beeinflusst, wie z.B. dem pH-Wert des Magens, der Magenmotilität, der Nahrungsaufnahme und der Art der pharmazeutischen Formulierung. Speziell im Alter kommt der verzögerten gastrointestinalen Motilität und der erhöhten Magenverweilzeit, die in Abhängigkeit von der Arzneiform für die Absorption eine große Rolle spielen kann, eine besondere Bedeutung zu. Ebenfalls kann es im Alter zu einem Anstieg des pH-Wertes des Mageninhaltes sowie zu einem Rückgang der gastralen Zelldichte kommen⁶⁸.

Abhängigkeit der Absorption vom pH-Wert

Dass Unterschiede in der Formulierung wirkstoffgleicher retardierter Valproinsäure-Produkte abhängig vom pH-Wert des Magens zu relevanten Unterschieden in der Absorption führen können, konnte eine unabhängige Untersuchung des Zentrallabor Deutscher Apotheker e.V. zeigen. Es wurden zwei verschiedene retardierte Fertigarzneimittel untersucht:

- eine monolithische, teilbare formstabile Filmtablette mit einem Durchmesser von 10,9 mm und einer Höhe von 5,4 mm (Ergenyl® Chrono 300 mg) und
- retardierte Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm, abgefüllt in eine Hartgelatine kapsel (Orfiril® long 300 mg)

In der Untersuchung wurde die in-vitro-Freisetzung beider Arzneimittel in Abhängigkeit unterschiedlicher pH-Werte vergleichend untersucht. Es zeigten sich insgesamt unterschiedliche Freisetzungsprofile. Besonders deutlich werden diese Unterschiede aber bei einem pH-

67 Dutta S; Reed RC. Distinct absorption characteristics of oral formulations of valproic acid/divalproex available in the United States. *Epilepsy research*; 73/3; 275-83 /2007/

68 Möller, H; Bastian B, Winter S, Potthast H. Valproat/Valproinsäure-haltige Arzneimittel im Test. *Pharm Ztg*; 147; 2676-84 /2002/

Wert von 1,0: hier liegt die Freisetzung der Ergenyl® chrono Tablette nach acht Stunden nur bei circa 30 % und damit deutlich geringer als bei Orfiril® long 300 mg mit über 60 %.⁶⁸

Abhängigkeit der Absorption von der gastralen Transportkinetik

Die intestinale Absorption wird im Wesentlichen durch die Magenentleerung und die Transportgeschwindigkeit der jeweiligen Darmabschnitte beeinflusst. Hierbei ist die Magenentleerung selbst wiederum von der Art der Arzneiform und dem Mageninhalt abhängig. Nicht zerfallende Tabletten, z.B. monolithische Retardarzneiformen mit einem Durchmesser von circa 10 mm und mehr (wie z. B. Ergenyl® chrono 300), verhalten sich bei der Magenentleerung im nüchternen Zustand mit Verweilzeiten von zwei bis zehn Stunden sehr variabel^{69 70 71 72}. Lange Magenverweilzeiten können speziell bei Valproinsäure zur verstärkten Magenreizungen sowie zu „dose dumping“ und dadurch zu Durchbrüchanfällen führen^{68 73}. Aus diesem Grund sollten solche Arzneiformen bereits im Magen in kleiner Form vorliegen, damit sie den Pylorus möglichst problemlos kontinuierlich passieren und sich homogen in den gesamten Darmabschnitt verteilen können. Die Transportkinetik der Valproinsäure-Miniretardtabletten (Orfiril® long 300 mg) ist z.B. mit der einer Lösung vergleichbar⁶⁸. Im Gegensatz zu größeren monolithischen Tabletten können die 2 mm kleinen Miniretardtabletten unabhängig vom Mageninhalt kontinuierlich durch den Pylorus vom Magen in die Darmabschnitte transportiert werden⁶⁸.

Einfluss der Nahrungsaufnahme

Insbesondere für Retardformulierungen besteht häufig eine Abhängigkeit der Bioverfügbarkeit von der Nahrungsmittelaufnahme, der sogenannte „Food-effekt“. So kann die Magenverweilzeit insbesondere großer Tabletten nach Nahrungsaufnahme deutlich verlängert sein und somit die zeitnahe, kontinuierliche Resorption des Wirkstoffes verhindert werden. Aber nicht alle Valproinsäure-Formulierungen verhalten sich gleich. So konnte z.B. in einer klinischen Studie mit n=16 Probanden nachgewiesen werden, dass die Nahrungsaufnahme bei retardierten Valproinsäure-Miniretardtabletten (Orfiril® long 300 mg) keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit hat⁷⁴. Die Einnahme dieser Tabletten ist somit auch unabhängig von der Nahrungsaufnahme möglich (siehe Fachinformation 4.2., Dosierung und Art der Anwendung). Andere, insbesondere monolithische Valproinsäure-Retardformulierungen wie z.B. Ergenyl® chrono 300, müssen laut Fachinformation hingegen morgens, nüchtern und möglichst 1 Stunde vor Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

In den aktuellen Ausführungen des G-BA (Tragende Gründe vom 8. April 2015) wird zu Valproinsäure erwähnt, dass „...die Befürchtungen einer unkontrollierten Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel bei der Abgabe in der Apotheke nicht begründet sind, da diese nach § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V nur zulässig ist, wenn die Arzneimittel auch in der Wirkstär-

69 Daly PB; Davis SS; Frier M; Hardy JG; Kennerley JW; Wilson CG. Scintigraphic assessment of the in vivo dissolution rate of a sustained release tablet. Int J Pharm; 10; 17-24 /1982/

70 Davis SS; Daly PB; Kennerley JW; Frier M; Hardy JG. Design and evaluation of sustained release formulations for oral and buccal administration. Adv Pharmacother; 1; 17-25 /1982/

71 Alpsten M; Ekenved G; Sölvell L. A profile scanning method of studying the release properties of different types of tablets in man. Acta Pharm Suec; 13; 107-122 /1976

72 Davis SS. The use of scintigraphic methods for the evaluation of drug dosage forms in the gastrointestinal tract. In: Proceedings of the 43rd International Congress of Pharmaceutical Sciences of F.I.P. Montreux 1983. Amsterdam: Elsevier. 1983. 205-215

73 Besag FCM. Is generic prescribing acceptable in Epilepsy? Drug Safety; 23(3); 173-82 /2000/

74 Retzow A; Vens-Capell B; Wangemann M. Influence of Food on the Pharmacokinetics of a new Multiple Unit Sustained Release Formulation. Arzneim-Forsch/Drug Res; 47(II); 1347-1350 /1997/

ke identisch sind⁷⁶. Formal ist die Wirkstärke verschiedener Valproinsäure-Retardformulierungen bezogen auf die angegebenen Wirkstoffgehalte identisch. Aufgrund der vorausgegangenen Ausführungen wird jedoch deutlich, dass retardierte Valproinsäure-Formulierungen in der Anwendung aufgrund zahlreicher Faktoren (wie z.B. Abhängigkeit der Absorption von Magenmotilität, pH-Wert, Nahrungsaufnahme) letztlich nicht zu einer vergleichbaren Absorption und damit Bioverfügbarkeit führen. Ein Wechsel zwischen verschiedenen retardierten Valproinsäure-Formulierungen kann in der Folge zu relevanten Schwankungen der Plasmaspiegel führen und damit die Therapiesicherheit gefährden⁷⁵. Um dies zu vermeiden sind alle Valproinsäure-Retardformulierungen auf die Substitutionsausschlussliste zu setzen.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 26. Der Wirkstoff Valproinsäure wird in der Darreichungsform „Retardtabletten“ in die Anlage VII Teil B aufgenommen.

28. Einwand:

Hexal

Siehe Einwand 24 zu Carbamazepin.

Bewertung:

Siehe Auswertung zu Einwand 24.

29. Einwand:

Sanofi-Aventis

Sanofi-Aventis würde die Aufnahme von Natriumvalproat / Valproinsäure in die Substitutionsausschlussliste begrüßen. Zusätzlich halten wir allerdings auch die Aufnahme der nicht-retardierten, oralen Darreichungsformen als magensaftresistente Filmtablette bzw. Lösung (ERGENYL® 150 mg / 300 mg / 500 mg und ERGENYL® Lösung (oral)) für erforderlich. Für diese beiden Darreichungsformen gelten die gleichen Beurteilungskriterien, wie sie für die retardierte Form zur Anwendung kommen.

Geringfügige Änderungen der Dosis oder Plasmakonzentration des Wirkstoffes führen zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (enge therapeutische Breite).

Es handelt sich bei der Valproinsäure um einen Arzneistoff mit einer nicht-linearen Pharmakokinetik und einer geringen therapeutischen Breite^{76 77 78}, wie auch in Position 1 der Tragen-

75 Blume H; Brauer KG; Dingermann T; Mutschler E; Steinhilber D; Abdel-Tawab M. Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. Gute Substitutionspraxis. Leitlinie. Stand: 24.02.2014. http://www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionspraxis.pdf

76 Valproic acid (Rx). Available at <http://reference.medscape.com/drug/depakote-depakene-valproic-acid-343024>

den Gründe vom 8. April 2015 ausgeführt. Das führt bereits bei Konzentrationen im oberen therapeutischen Bereich zu einer Absättigung der Bindungsstellen an den Plasmaproteinen, so dass es mit möglicherweise nur gering steigender Konzentration zu einer deutlichen Zunahme der freien Arzneistofffraktion und damit zu toxischen Nebenwirkungen kommen kann. Eine enge Korrelation zwischen der täglichen Dosis, der Serumkonzentration und der therapeutischen Wirkung ist auf der Ebene des einzelnen Patienten nicht nachgewiesen (Fachinformationen Ergenyl sowie Ergenyl chrono). Daher wird die optimale Dosierung von Valproinsäure anhand des klinischen Ansprechens bestimmt. Die klinische Einstellung hat in jedem Fall eine Anfallsfreiheit bei minimal möglicher Dosierung zum Ziel. Dazu wird die Dosis individuell vom behandelnden (Fach-) Arzt festgelegt und regelmäßig kontrolliert. Dies ist besonders wichtig bei vulnerablen Patientengruppen wie z.B. bei Vorliegen einer Schwangerschaft, bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei einer Hypoproteinämie (Fachinformationen Ergenyl sowie Ergenyl chrono). Damit müssen, anders als in Position 2 (Tragende Gründe vom 08. April 2015) dargestellt, obligat regelmäßige ärztliche Kontrollen stattfinden. Die Bestimmung von Serumkonzentrationen kann darüber hinaus zusätzlich zur klinischen Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn eine angemessene Kontrolle der Anfälle nicht erzielt wird oder unerwünschte Wirkungen vermutet werden (Fachinformationen Ergenyl sowie Ergenyl chrono). Die bei dieser Bestimmung der Serumspiegel ermittelten Konzentrationen liegen im Allgemeinen zwischen 40 und 100 mg/l (300 – 700 µmol/l). Der zu ermittelnde Wert sollte 100 mg/l (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) nicht überschreiten. Entsprechend Absatz 4.9 (Überdosierung) der Fachinformationen von ERGENYL® (Filmtablette und Lösung zum Einnehmen) als auch ERGENYL® chrono, sind (sehr selten) „akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 mg/l sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern vorgekommen. Einzelfälle akuter und chronischer Überdosierungen mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt“ (Fachinformationen Ergenyl sowie Ergenyl chrono). Diese Einschätzung deckt sich mit Position 1 der Tragenden Gründe vom 08. April 2015 (ERGENYL chrono), gilt aber natürlich auch für die nicht-retardierten Formen.

Durch die geringe therapeutische Breite der Valproinsäure, kann es bei den durch einen Wechsel des für einen Patienten selektierten Präparats auf ein Vergleichsprodukt zu Schwankungen im Bereich der Bioverfügbarkeit kommen, die dazu führen können, dass eine langjährige Anfallsfreiheit endet^{79 80}.

Für nicht retardierte, magensaftresistent überzogene Tabletten liegt die Bioverfügbarkeit in der Regel zwischen 80 und 100%⁸¹, allerdings wurden hier vor allem für die verschiedenen magensaftresistenten überzogenen Präparate zum Teil erhebliche Resorptionsverzögerungen in Abhängigkeit von der Tageszeit nachgewiesen. Diese sogenannte „lag time“ beträgt bei Einnahme morgens zwischen 0,5 und 3,5 Stunden und bei Einnahme abends 2,5 bis mehr als 10 Stunden. Diese Verzögerungen sind zudem äußerst variabel. Daher ist es weder möglich, mit den Präparaten bestimmte Serumkonzentrationen zu bestimmten Tageszeiten einzustellen, noch lässt sich anhand von Plasmaspiegelbestimmungen die Compliance des Patienten nachvollziehen⁸¹. Das ist vor allem bei multiplen Dosierungen pro Tag problema-

77 Valproate Toxicity. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/819315-overview>

78 Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Pharmacotherapy of the Epilepsies, Valproic Acid. 12e. The McGraw-Hill Companies; 2011:Chapter 21.

79 Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue? *Epilepsia* 2007; 48: 1825–1832

80 Karalis, V. et al., Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence, bioavailability, and formulation switches using Monte Carlo simulations. *CNS Drugs* 2014; 28: 69-77.

81 M. Theisohn et al. *Klinische Pharmakologie von Valproinsäure: Resorption, Metabolisierung und Elimination*. Springer-Verlag 2002

tisch, die sich ggf. im Hinblick auf die Serumspiegel addieren und kann sich auch durch unterschiedliche Zeiträume zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (c_{\max}) sowie des Steady-State-Spiegels (c_{ss}) aber auch im Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration (t_{\max}) äußern. Dies wird durch den Hinweis in der Fachinformation „Ergenyl sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden, wenn möglich als Retardformulierung, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden“ unterstützt“.

Die verfügbaren retardierten valproinsäurehaltigen Präparate wurden zur Verminderung der Konzentrationsspitzen und der durch sie bedingten unerwünschten Wirkungen entwickelt. Allerdings können die Zusammensetzung und der Aufbau der verschiedenen Retardtabletten variieren und zu Unterschieden bei der kontrollierten Wirkstofffreisetzung führen. Es finden sich in den Fachinformationen wirkstoffgleicher Präparate unterschiedliche Angaben bezüglich der Zeiträume zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (c_{\max}) sowie des Steady-State-Spiegels (c_{ss}). Darüber hinaus wird jeweils auch auf die Abhängigkeit des Zeitpunktes der maximalen Serumkonzentration (t_{\max}) von der galenischen Darreichungsform hingewiesen (Fachinformationen Ergenyl sowie Ergenyl chrono, Valproat chrono Desitin ret., Valproat Heumann chrono ret., Valproat AbZ ret.). Auch diese Unterschiede können bei der Präparatumstellung Konsequenzen verursachen (s.u.).

Das Retardpräparat ERGENYL chrono ist darüber hinaus zugelassen zur Behandlung bipolarer Störungen. Allerdings ist die Pharmakologie der Valproinsäure in dieser Indikation nicht gut untersucht⁸². Die Leitlinien der „American Psychiatric Association“ empfehlen die Kontrolle der Serumspiegel alle 6 Monate und empfehlen Serumspiegel zwischen 50 und 125 µg/ml bei Patienten mit akuten Manien, ambulanten Patienten, älteren Patienten oder solchen die hypomanisch oder euthymisch sind. Die Autoren der zitierten Übersicht sehen dagegen keine Notwendigkeit eines regelmäßigen Monitorings des Serumspiegels sondern betonen die Rolle der ärztlichen Betreuung zur Dokumentation des therapeutischen Ansprechens und der Verträglichkeit. Bei einer Substitution des Präparates in der Apotheke ist für den behandelnden Arzt nicht nachvollziehbar, dass eine veränderte Klinik möglicherweise auf diese Substitution zurückzuführen ist.

Infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel können nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten.

Die antiepileptische Therapie und die Therapie manischer Episoden bei bipolaren Störungen sind grundsätzlich Langzeittherapien. Über die Behandlungsdauer und das Absetzen von Ergenyl sollte daher im Einzelfall ein Facharzt entscheiden.

Verschiedene Berichte von seltenen aber gravierenden Nebenwirkungen, die durch die limitierte Patientenzahl in regulären klinischen Studien nicht erfasst wurden, zeigen, dass eine langjährige Anfallsfreiheit bereits durch den Wechsel von einem wirkstoffgleichen Präparat auf das andere aufgrund der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit gefährdet sein kann^{83 84 85 86},

82 Kaneria RM, Patel NC und Keck PE. Bipolar disorder: New strategy for checking serum valproate. (<http://www.currentpsychiatry.com/home/article/bipolar-disorder-new-strategy-for-checking-serum-valproate/5199c2a631776dda270c9fe0618c5a64.html>)

83 Erster epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Thieme Verlag Stuttgart 2008, S. S. 654 ff

84 Steinhoff, B. J., Runge, U., Witte, O. W., et al., Substitution of anticonvulsant drugs. Ther. Clin. Risk. Manag. 5 (2009) 449-457

insbesondere auch bei Umstellung von Valproinsäure^{87 88}. Darüber hinaus gibt es keine speziellen Umstellungsstudien, die die Häufigkeit von Nebenwirkungen gezielt untersuchen. Diese Umstellung wird unter anderem dadurch erschwert, dass die Vertrauensintervalle der Plasmaspiegel in Bioäquivalenzstudien in der Regel einen Bereich umfassen, der 25% größer als auch 20% kleiner sein kann, als die entsprechenden Plasmaspiegel des Originals. Während bereits Umstellungen von Original auf ein Generikum mit Schwankungen von bis zu 20 - 25% verbunden sein können, können Umstellungen von einem Generikum auf das andere zu einer maximalen Abweichung von bis zu 45% führen. Solche Therapieumstellungen mit Schwankungen der Serumspiegel können gravierende Konsequenzen nach sich ziehen (Beendigung der Anfallsfreiheit, Hospitalisierung, vitale Gefährdung (Straßenverkehr), Fahrverbot mit möglichem Einfluss auf den Arbeitsplatz, Frakturen, Depression, möglicher Verlust der Erwerbsfähigkeit, Kopfverletzungen und Knochenbrüche). Diese möglichen Konsequenzen von Serumspiegelschwankungen sind keine patientenindividuellen klinischen Beeinträchtigungen.

Zusammenfassend kann bereits ein einmaliges Rezidiv nach langjähriger Anfallsfreiheit zu weitreichenden psychosozialen und medizinischen Konsequenzen führen. Daher kann auch ein Wechsel der Medikation nur unter spezifischer fachärztlicher Beobachtung vollzogen werden. Dramatische Konsequenzen ergeben sich z.B. bei Auftreten eines Status epilepticus, dessen Mortalität mit einem Bereich zwischen 3 und 33% angegeben wird.

Die Ernsthaftigkeit dieser Problematik hat auch die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie bewogen, vor einem Wechsel zwischen wirkstoffgleichen Produkten zu warnen⁸⁹. Diese haben nur dann stattzufinden, wenn sie medizinisch durch den Arzt (Anm.: nicht durch den Apotheker) initiiert sind. Darüber hinaus wird berichtet, dass es bei Antiepileptika einschließlich Valproinsäure [20.9%] häufiger als bei anderen Arzneistoffgruppen zu einer Rückumstellung auf das vorherige Präparat kommt^{86 90 91}.

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.

Die optimale Dosierung von Valproinsäure wird primär sowohl bei der Therapie der Epilepsie als auch von Bipolaren Störungen an Hand des klinischen Ansprechens bestimmt (siehe

85 Lelorier, J., Duh, M. S., Paradis, P. E., et al., Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 70 (2008) 2179-2186.

86 Duh, M. S., Paradis, P. E., Latremouille-Viau, D., et al., The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 72 (2009) 2122-2129.

87 MacDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology* 1987;37:1885.

88 Brown ES, Shellhorn E, Suppes T. Gastrointestinal side effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:114.

89 Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.: Empfehlung Generika aus dem April 2008: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,435,aid,2711.html> (geprüft 08.12.2014)

90 Andermann, F., Duh, M. S., Gosselin, A., et al., Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*. 48 (2007) 464-469.

91 Zachry, W. M., III, Doan, Q. D., Clewell, J. D., et al., Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia*. 50 (2009) 493-500.

Fachinformation). Für den behandelnden Arzt ist es von außerordentlicher Bedeutung, eine kontinuierliche Transparenz im Hinblick auf die eingesetzte Pharmakotherapie zu erreichen, so dass z.B. bei Notfällen unmittelbar eine Nachvollziehbarkeit der Therapie hergestellt werden kann. Wird diese Transparenz durch die Substitution der Medikation in der Apotheke unterbrochen, so hat der Arzt in der ambulanten oder stationären Versorgung Probleme, eventuelle klinische Veränderungen wie z.B. Nebenwirkungen oder Anfallsereien richtig einschätzen zu können. Das gilt insbesondere, wenn der Arzt bei einem Patienten unter laufender Valproattherapie ein weiteres Medikament zusätzlich verordnet bzw. wechselt, und gleichzeitig eine Substitution des Valproats in der Apotheke erfolgt. In diesem Fall ist eine Kausalität für den behandelnden Arzt nicht mehr herstellbar.

Das ist von besonderer Bedeutung, da zur Steuerung der Therapie die klinische Substanzwirkung durch den behandelnden Arzt beurteilt, nicht aber regelhaft der Plasmaspiegel monitort wird. Die klinische Wirksamkeit manifestiert sich nicht an einzelnen Plasmaspiegelkontrollen sondern erst über längere Zeit. Jedes Rezidiv führt in diesem Kontext nicht nur zu den beschriebenen psychosozialen und medizinischen Komplikationen, sondern ist in der Regel auch mit erheblichen Folgekosten verbunden⁸⁴.

Weitere Stellungnahmen

Eine gemeinsame Stellungnahme mehrerer Betroffenenverbände kommt zu dem Schluss, dass ein unkontrollierter Wechsel von Antiepileptika, sowohl zwischen Original und Generika als auch zwischen unterschiedlichen Formulierungen, für epilepsiekranken Patienten eine akute Gefährdung bedeuten und daher unbedingt unterbleiben sollte⁹².

Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) plädiert dafür, häufige Präparatewechsel insbes. bei Indikationen, die eine gute Einstellung der Patienten und konstante medikamentöse Therapie erfordern, zu vermeiden. Es wird darauf hingewiesen, dass Antiepileptika in retardierter wie magensaftresistenter überzogener Formulierung zu den Wirkstoffgruppen bzw. Darreichungen gehören, bei denen eine Substitution als kritisch anzusehen ist⁹³.

G.Hopf, Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, spricht sich im Deutschen Ärzteblatt ebenfalls gegen eine Substitution insbes. bei chronischen Erkrankungen mit Dauermedikation, Präparaten mit verzögertem Wirkprinzip oder Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite (z.B. Antiepileptika) aus⁹⁴.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 26. Der Wirkstoff Valproinsäure wird in der Darreichungsform „Retardtabletten“ in die Anlage VII Teil B aufgenommen.

Der G-BA folgt dem Einwand hinsichtlich der Aufnahme der nicht-retardierten Darreichungsformen nicht. Wie von anderen Stellungnehmern angeführt, handelt es sich bei den Retardformen um die hinsichtlich möglicher Wirkstoffspiegelschwankungen besonders kritisch einzustufenden Darreichungsformen.

92 Gemeinsame Stellungnahme zum Rahmenvertrag über die Arzneimittelverordnung nach § 129 Abs. 2 SGB V vom 17. Januar 2008

93 Blume H et al., Gute Substitutionspraxis – GSP. Dtsch Apoth Ztg 2002; 142: 1205 – 1214

94 Hopf G, „Aut idem“ in Kraft – aber nicht so schnell. Dt Ärztebl 2002; 99: A680-682

3.2.3 Primidon

30. Einwand:

ABDA

Die Aufnahme von Primidon in der Darreichungsform Tabletten in den Teil B der Anlage VII wird nicht befürwortet.

Barbiturate spielen schon seit längerer Zeit nur noch eine untergeordnete Rolle in der anti-epileptischen Therapie. Primidon entfaltet seine Wirkung hauptsächlich über den aktiven Metaboliten Phenobarbital. Trotz geringer systemischer Toxizität werden Phenobarbital und Primidon nur noch als Mittel der 3. Wahl empfohlen.

Warum in *Position 2* (des G-BA) die Aufnahme von Phenobarbital in Anlage VII Teil B befürwortet, die von Primidon, im Gegensatz zur *Position 1* (des G-BA), hingegen abgelehnt wird, ist nicht nachvollziehbar. Diese unterschiedliche Auslegung des 3. Beurteilungskriteriums als Entscheidungsgrundlage des G-BA verdeutlicht den vorhandenen Interpretationsspielraum, der bereits in unserer Stellungnahme vom 23. Juni 2014 dargelegt wurde.

Bewertung:

Der G-BA ist zu dem Ergebnis gekommen, den Wirkstoff Primidon in Anlage VII Teil B aufzunehmen, da die Kriterien gemäß 4. Kapitel § 52 VerfO erfüllt sind.

Der Stellenwert in der Therapie oder die Verordnungshäufigkeit sind kein Prüfkriterium für die Aufnahme von Wirkstoffen in Anlage VII Teil B.

31. Einwand:

AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich der Position 1 einschließlich der dazu aufgeführten Begründungen an.

Bewertung:

Der G-BA ist zu dem Ergebnis gekommen, den Wirkstoff Primidon in Anlage VII Teil B aufzunehmen, da die Kriterien gemäß 4. Kapitel § 52 VerfO erfüllt sind.

32. Einwand:

Desitin

Der Wirkstoff Primidon gilt als Prodrug und wird sowohl zu Phenobarbital als auch in den nicht wirksamen Metaboliten PEMA verstoffwechselt. Ob Primidon alleine überhaupt eine antikonvulsive Wirkung besitzt, wird weithin kontrovers diskutiert und konnte beim Menschen bislang noch nicht belegt werden⁹⁵. Der Anteil Phenobarbital, der in der Verstoffwechslung

95 Fincham RW; Schottelius DD. Primidone. In: Levy RH; Mattson RH; Meldrum BS; Perucca E (Eds): Antiepileptic Drugs. 5th edition .Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. 621-635

von Primidon entsteht, wird in der Literatur basierend auf unterschiedlichen Untersuchungsmethoden mit 10 – 25 % angegeben. Eine ältere Studie hat dementsprechend gezeigt, dass die Primidon-Dosis ca. fünffach höher sein muss, um auf vergleichbare Phenobarbitalspiegel zu kommen.⁹⁵

Es ist davon auszugehen, dass die antikonvulsive Wirkung von Primidon zu einem wesentlichen Teil von seinem Metaboliten Phenobarbital abhängt⁹⁶. Dies wird auch deutlich, wenn man die vorgegebenen Dosierungen beider Wirkstoffe im Verhältnis zueinander betrachtet. Geht man aufgrund der vorliegenden Daten davon aus, dass nur 10% des eingenommenen Primidon zu Phenobarbital metabolisiert wird, entstehen durch Metabolisierung bei der Einnahme der mittleren empfohlenen Tagesdosis von 1.000 mg Primidon ca. 100 mg Phenobarbital. Diese Menge entspricht der empfohlenen Tagesdosis für Phenobarbital, die laut Fachinformation-Empfehlung bei 1 – 3 mg/kg Körpergewicht liegt und somit bei einem 70 kg Menschen zwischen 70 – 150 mg liegen würde.

Daher ist es auch konsequent, dass sowohl die Einstellung als auch die Überwachung der Therapie mit Primidon analog zu Phenobarbital nur unter Kontrolle der Plasmakonzentration erfolgen soll. Daher werden unter Punkt 4.2. in den Fachinformationen der in Deutschland verfügbaren Primidon-Produkte die therapeutischen Plasmakonzentrationen nicht nur für Primidon sondern auch für Phenobarbital angegeben (Fachinformation Liskantin®). Eine Kontrolle des PEMA Spiegels ist hingegen nicht notwendig, da dieser Metabolit bislang keine klinische Wirksamkeit zeigte.⁹⁵

Die Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste ist für den Wirkstoff Primidon ebenfalls zu fordern.

Bewertung:

Der G-BA ist zu dem Ergebnis gekommen, den Wirkstoff Primidon in Anlage VII Teil B aufzunehmen, da die Kriterien gemäß 4. Kapitel § 52 VerfO erfüllt sind.

33. Einwand:

Desitin

Der GBA beschränkt sich in seinen bisherigen Ausführungen zu dem Wirkstoff Primidon auf die Therapie mit Tabletten. Der Wirkstoff wird jedoch auch als flüssige Darreichungsform, insbesondere in der Behandlung von Kindern, eingesetzt, da die notwendige Dosiergenauigkeit hier nicht mit Tabletten erreicht wird. Da sich beide Darreichungsformen hinsichtlich der Freisetzungskinetik nicht unterscheiden, wie z.B. in einer Bioäquivalenzstudie der PRM-Produkte Liskantin® Tabletten und Suspension klar gezeigt werden konnte (siehe FI Liskantin® unter Punkt 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften), sind konsequenterweise auch flüssige Darreichungsformen von PRM vom Austausch auszuschließen.

Bewertung:

Da es sich bei Liskantin® Suspension zum Einnehmen um das einzige Präparat in flüssiger Form handelt, sind keine austauschbaren Arzneimittel verfügbar. Gemäß 4. Kapitel § 52 Abs. 4 VerfO werden grundsätzlich nur solche Arzneimittel von der Ersetzung ausgeschlos-

96 Olesen OV; Dam M. The metabolic conversion of primidone (Mysoline) to phenobarbitone in patients under long-term treatment. An attempt to estimate the independent effect of primidone. ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA; 43/3; 348-56 /1967/

sen, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind.

3.2.4 Phenobarbital

34. Einwand:

ABDA

Die Aufnahme von Phenobarbital in der Darreichungsform Tabletten in die Anlage VII Teil B wird nicht befürwortet.

Barbiturate spielen schon seit längerer Zeit nur noch eine untergeordnete Rolle in der anti-epileptischen Therapie. Trotz geringer systemischer Toxizität werden Phenobarbital und Primidon (siehe 3.6) nur noch als Mittel der 3. Wahl empfohlen (Arzneiverordnungs-Report 2014).

Phenobarbital als auch Primidon haben sich in der Umsetzung der Rabattverträge als nicht generell problematisch dargestellt, z. B. bzgl. der Häufigkeit angemeldeter pharmazeutischer Bedenken.

Die auch in der Fachinformation (z. B. Luminal®, Juni 2014) angegebenen sehr großen Spannbreiten wichtiger pharmakokinetischer Kenngrößen, z. B. t_{max} p.o. 6-18 h, i.v. (Gehirn) 20-60 min, Plasma HWZ 60-150 h, renale CI (unverändert) 10-40 %, VD Erwachsene 0,66-0,88 l/kg, Kinder 0,56-0,97 l/kg, verdeutlichen den wahrscheinlich marginalen Einfluss von ggf. unterschiedlich frei setzenden Tabletten auf die systemische Verfügbarkeit von Phenobarbital.

Warum in *Position 2* (des G-BA) die Aufnahme von Phenobarbital in Anlage VII Teil B befürwortet die von Primidon, im Gegensatz zur *Position 1* (des G-BA), hingegen abgelehnt wird, ist nicht nachvollziehbar. Diese unterschiedliche Auslegung des 3. Beurteilungskriteriums als Entscheidungsgrundlage des G-BA verdeutlicht den vorhandenen Interpretationsspielraum, der bereits in unserer Stellungnahme vom 23. Juni 2014 dargelegt wurde.

Bewertung:

Der G-BA ist zu dem Ergebnis gekommen, den Wirkstoff Primidon in Anlage VII Teil B aufzunehmen, da die Kriterien gemäß 4. Kapitel § 52 VerfO erfüllt sind.

Der Stellenwert in der Therapie oder die Verordnungshäufigkeit sind kein Prüfkriterium für die Aufnahme von Wirkstoffen in Anlage VII Teil B. Phenobarbital besitzt eine enge therapeutische Breite sowie Vorgaben für ein Drug Monitoring. In der Fachinformation finden sich Vorgaben für eine Serumspiegelkontrolle u.a. vor und nach einer Änderung der Medikamente, was sich auch auf einen wirkstoffgleichen Austausch bezieht. Aus diesem Grund sieht der G-BA die Voraussetzungen zur Aufnahme von Phenobarbital in Anlage VII Teil B als erfüllt an.

Das Substitutionsverhalten von Ärzten und Apothekern ist als Kriterium für die Verfahrensordnung des G-BA nicht ausreichend aussagekräftig und für den Regelungskontext nicht hinreichend objektivierbar; die individuelle Entscheidung des Arztes folgt anderen Entscheidungsgrundlagen, als sie auf genereller Ebene gelten.

35. Einwand:

AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich dem Vorschlag zur Aufnahme von Phenobarbital (Darreichungsform: Tabletten) einschließlich der dazu aufgeführten Begründungen an.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich keine Änderung ergibt.

36. Einwand:

DPhG

Der Vorschlag zur Aufnahme von Phenobarbital wird unterstützt.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich keine Änderung ergibt.

3.3 Phenprocoumon

37. Einwand:

ABDA

Phenprocoumon zählt zu den Arzneistoffen mit den häufigsten ärztlich angeordneten Substitutionsverboten und ist die Substanz mit den häufigsten pharmazeutischen Bedenken.

In Deutschland nehmen ca. 500.000 Menschen aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ein. Sie werden unter anderem bei kardiogenen Hirnembolien, bei künstlichem Herzklappenersatz sowie zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse wie Schlaganfall, Herzinfarkt, Lungenembolie und Thrombose, vor allem bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt. Ein Therapieversagen hat aufgrund der Indikationsgebiete große klinische Bedeutung. Vitamin-K-Antagonisten gehören, unseres Erachtens unstrittig, zu den Arzneistoffen mit einer geringen therapeutischen Breite. Eine optimale Therapie ist daher nur dann gewährleistet, wenn die Blutgerinnung weder zu stark noch zu schwach gehemmt wird. Bei Vitamin-K-Antagonisten erhöht eine Wirkungsverminderung das Thromboembolierisiko, wohingegen eine Wirkungsverstärkung das Blutungsrisiko erhöht. Die Wirkung muss deshalb durch regelmäßige Kontrollen des Blutgerinnungsparameters INR überwacht werden.

Systematische Untersuchungen zur Häufigkeit von Problemen durch eine generische Substitution bei Phenprocoumon sind unseres Wissens nicht publiziert; sie würden von den Ethikkommissionen nach unserer Einschätzung auch nicht positiv beschieden werden (können). Fallberichte zeigen allerdings, dass durch Verwechslungen von Packungen Blutungsereignisse aufgetreten sind⁹⁷. Für das vergleichbare orale Antikoagulum Warfarin liegen hingegen einige Untersuchungen zur Frage der therapeutischen (!) Äquivalenz von Generikum und Original vor.

So zeigen verschiedene prospektive Studien mit Warfarin (!) ein vergleichbares klinisches Outcome von Generika und Original in Bezug auf INR, Dosisanpassungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen⁹⁸. Retrospektive Untersuchungen zeigen jedoch teilweise ein etwas anderes Bild. So war bei einer Studie vor allem bei Patienten mit einer Erhaltungsdosis von < 4 mg/Tag nach der Umstellung auf das Generikum eine signifikant höhere Warfarindosis notwendig⁹⁹. Bei einer weiteren Untersuchung konnte der Großteil der Patienten hingegen ohne größere Probleme auf ein Generikum umgestellt werden. Bei einigen Patienten traten allerdings stärkere Veränderungen des INR-Werts auf¹⁰⁰.

Eine Datenbankanalyse von Versichertendaten zeigte ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit Präparatewechsel im Vergleich zu Patienten, die auf ein Präparat eingestellt waren¹⁰¹. Bei Vitamin-K-Antagonisten kann man daher nach einem Präparatewechsel weder eine zu

97 Bausch, J., Rabattvertrags-EI Dorado Deutschland - Wissen alle immer, was sie tun? AVP 36 (2009) 50-52

98 Kesselheim, A. S., Misono, A. S., Lee, J. L., et al., Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 300 (2008) 2514-2526.

99 Halkin, H., Shapiro, J., Kurnik, D., et al., Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. Clin. Pharmacol. Ther. 74 (2003) 215-221.

100 Witt, D. M., Tillman, D. J., Evans, C. M., et al., Evaluation of the clinical and economic impact of a brand name-to- generic warfarin sodium conversion program. Pharmacotherapy 23 (2003) 360-368.

101 Ghatge, S.R., Biskupiak, J.E., Ye, X., Hagan, M., Kwong, W.H., Fox, E.S., Brixner, D.I.: Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. Ann. Pharmacother. 45, 6 (2011) 701-712.

starke noch eine zu schwache Hemmung der Blutgerinnung ausschließen. Zu diesem Schluss kommt auch ein 2011 durchgeführter systematischer Literaturreview zur generischen Substitution von Warfarin¹⁰².

Wir begrüßen daher die Aufnahme von Phenprocoumon (am sinnvollsten *in allen peroralen Darreichungsformen*) in Anlage VII Teil B.

Schließlich regen wir an, diesen Punkt wie den im Teil A zu streichenden analogen Punkt „Phenprocoumon Tabletten, Filmtabletten“ um „Filmtabletten“ zu erweitern. Zwar gibt es momentan nur 1 Präparat dieses Wirkstoffs als „Filmtabletten“, das nach derzeitiger Datelage nicht austauschbar wäre, aber nach einer passenden Neuanmeldung wieder sein würde. Daher sollten (zumindest) auch Filmtabletten von der Substitution ausgeschlossen werden.

Bewertung:

Gemäß 4. Kapitel § 52 Abs. 4 VerfO werden grundsätzlich nur solche Arzneimittel von der Ersetzung ausgeschlossen, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind. Zu Falithrom® sind keine austauschbaren Arzneimittel verfügbar. Außer Tabletten und Filmtabletten gibt es keine weiteren peroralen Darreichungsformen.

38. Einwand:

AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich dem Vorschlag zur Aufnahme von Phenprocoumon (Darreichungsform: Tabletten) einschließlich der dazu aufgeführten Begründungen an.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich keine Änderung ergibt.

39. Einwand:

Hexal

Am 12.02.2015 wurde eine Variation (C.I.4, Type II) zur Aktualisierung der informierenden Texte für die Produkte Falithrom®, 1,5 mg mite, (Zulassungsnummer: 38679.00.00) Filmtabletten und Falithrom®, 3 mg (Zulassungsnummer: 35779.00.00) Filmtabletten beim BfArM eingereicht. Diese enthielt sicherheitsrelevante Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation und basierten auf unserem CDS (Core Data Sheet) sowie auf dem aktuellsten wissenschaftlichen Stand des Erstanbieters (Marcumar® 3 mg Tabletten, Zul. Nummer: 6037262.00.00, Stand August 2014).

Unter anderem wurde damit in Abschnitt 4.4 der Fachinformation folgender Satz ergänzt: „Phenprocoumon hat einen engen therapeutischen Bereich. Daher ist bei einem Wechsel von einem Präparat auf ein anderes Vorsicht geboten und ein engmaschiges Monitoring des INR-Wertes erforderlich.“

102 Dentali, F., Donadini, M.P., Clark, N., Crowther, M.A., Garcia, D., Hylek, E., Witt, D.M., Ageno, W., for the Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium: Brand name versus generic Warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 31, 4 (2011) 386-393.

Durch diese beantragte Änderung der Fachinformation, wird unsere Fachinformation in den Aussagen identisch zu den Fachinformationen sein, die zur Bewertung des Sachverhaltes herangezogen wurden.

Zusammenfassend ergibt sich daher ein veränderter Sachverhalt bei der Bewertung der Ersetzbarkeit wirkstoffgleicher phenprocoumonhaltiger Tabletten, der nicht nur die Aufnahme der Tabletten in Teil B und Streichung in Teil A der Anlage VII begründet, sondern auch die Aufnahme der Filmtabletten notwendig macht.

Bewertung:

Gemäß 4. Kapitel § 52 Abs. 4 VerfO werden grundsätzlich nur solche Arzneimittel von der Ersetzung ausgeschlossen, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind. Zu Falithrom® sind keine austauschbaren Arzneimittel verfügbar, da es das einzige Präparat mit der Darreichungsform Filmtablette ist.

40. Einwand:

MEDA

Wir unterstützen die Entscheidung des UA Arzneimittel zur Aufnahme von Phenprocoumon Tabletten in die Anlage VII Teil B sowie die Folgeänderung in Anlage VII Teil A der Richtlinie.

Der in den Tragenden Gründen zum Beschluss des Stellungnahmeverfahrens dargelegte veränderte Sachverhalt ist korrekt wiedergegeben, die Beschlusslage ergibt sich folgerichtig aus den Entscheidungsgrundlagen zur Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist, wie in der Verfahrensordnung des G-BA präzisiert.

Darüber hinaus verweisen wir auf die bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur 1. Tranche sowohl durch uns als auch durch die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände eingebrachten Hinweise.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich keine Änderung ergibt.

3.4 Inhalativa bei Asthma und COPD

41. Einwand:

Astra Zeneca

[...]

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Bundesverband der Pneumologen in Deutschland (BdP), der Verband Pneumologischer Kliniken e.V. (VPK) und die Deutsche Atemwegsliga e.V. haben am 30. März 2015 in einem gemeinsamen Positionspapier umfassend erläutert, warum ein Ausschluss der Inhalativa bei Asthma/COPD von der Aut-idem-Regelung aus medizinischer Sicht zu empfehlen ist¹⁰³:

- Das Inhalationssystem ist integraler Teil des Arzneimittels und damit der Therapie, da sich die Inhalationssysteme in Funktionalität und Aufbau erheblich unterscheiden. Es handelt sich also um ein Präparat mit „kritischer Darreichungsform“, bei dem ein Wechsel erhebliche klinische Auswirkungen auslösen kann.
- Die Schulung und kontinuierliche Überprüfung der korrekten Anwendung ist unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse des Patienten entscheidend für den Therapieerfolg (z.B. Wirkstoffdeposition).
- Der Therapieerfolg ist außerdem von der Adhärenz des Patienten abhängig, die durch die Vertrautheit des Patienten mit dem Produkt höher ist.

Wir schließen uns der Position der Fachgesellschaften vollumfänglich an und begründen die Nicht-Austauschbarkeit von Inhalativa mit weiterer Literatur.

Um die Frage des Einflusses eines Wechsels unterschiedlicher Systeme auf dem bestmöglichen Evidenzniveau beantworten zu können, hat AstraZeneca eine Literaturrecherche eigens zur Identifizierung von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) durchgeführt. Diese hat zu keinen Treffern geführt. Auf diesem Evidenzniveau fehlt somit der Nachweis für oder gegen einen bedenkenlosen Austausch von Inhalativa. Die Abwesenheit aussagekräftiger Evidenz werfen auch DGP, BdP, VPK und Deutsche Atemwegsliga in ihrem Positionspapier auf. Daher werden zur Einschätzung der Nicht-Austauschbarkeit andere Studienformen sowie die Erfahrung praktizierender Ärzte herangezogen.

[...]

Gründe für den Ausschluss der Austauschbarkeit von Inhalativa

Die Verlaufsformen von Asthma/COPD sind patientenindividuell und erfordern eine individuelle Arzneimitteltherapie.

„Behandlungsempfehlungen müssen sowohl die variable Ausprägung der Erkrankung bei verschiedenen Patienten, als auch die individuelle Variabilität der Erkrankung im Verlauf in Betracht ziehen.“¹⁰⁴

103 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Bundesverband der Pneumologen in Deutschland (BdP), Verband Pneumologischer Kliniken e.V. (VPK), Deutsche Atemwegsliga e.V. Positionspapier zur Aut-idem Substitutionsverpflichtung bei Inhalativa - Inhalativa gehören auf die Substitutions-Ausschlussliste. http://www.vpneumo.de/fileadmin/PDF/Startseite/Statement_Substitutionsausschlussliste_final_TV_03-2015.pdf, 2015

104 Buhl R, Berdel D, Criée C-P, Gillisen A, Kardos P, Kroegel C, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; http://www.atemwegsliga.de/tl_files/eigenedateien/asthma/asthmaleitlinie.pdf, 2006

Für einen optimalen Therapieerfolg müssen Ärzte verschiedene Faktoren beachten, da die gleichbleibende Ausbringung der Wirkstoffe in der Lunge wichtig ist. Faktoren wie die individuelle Anatomie der Atemwege, das Atemmuster, die Partikelgröße und das Inhalationssystem beeinflussen die tatsächlich am Wirkungsort ankommende Dosis und damit die Wirksamkeit maßgeblich^{105 106}. Das bei der Therapieinitiierung auszuwählende System ist hierbei an den Fähigkeiten des Patienten zu orientieren, um eine sichere und ordnungsgemäße Bedienung des Devices im täglichen Leben garantieren zu können^{105 107}.

Neben Komorbiditäten (z. B. Rhinitis/Sinusitis) müssen auch der individuelle Schweregrad der Erkrankung und der individuelle Krankheitsverlauf berücksichtigt werden. Gleichsam relevant ist die daraus resultierende Fähigkeit, die benötigte inspiratorische Flussrate zu erzeugen, die Inhalation mit der Bedienung des Gerätes zu koordinieren und das Gerät korrekt zu handhaben. Verwiesen sei in diesem Zusammenhang vor allem auf sehr junge und ältere Patienten, Patienten mit physischen Einschränkungen durch Erkrankungen von Händen, Augen, Mund/Kiefer oder aber Patienten mit geistiger Behinderung¹⁰⁸.

Die Richtlinie des G-BA zum Disease-Management-Programm (DMP) empfiehlt daher, die Auswahl eines Medikamentes aufgrund einer „differenzierte(n) Therapieplanung auf Basis einer individuellen Risikoabschätzung“ zu treffen, wobei „auch das Vorliegen von Mischformen (Asthma bronchiale und COPD) und Komorbiditäten (z.B. Rhinitis/Sinusitis) zu berücksichtigen“ ist. Weiter „sollte daher das Inhalationssystem und die Instruktion bezüglich der Anwendung individuell an die Bedürfnisse und Fähigkeiten (insbesondere Alter und Koordination) angepasst werden.“¹⁰⁵

Zusätzlich soll laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma (NVL) der DGP¹⁰⁹ und der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga¹⁰⁴ ebenso die Präferenz des Patienten bezüglich Wirkstoff und Darreichung Beachtung finden. Zahlreiche Studien und views^{110 111 112 113 114 115 116} zeigen den Zusammenhang zwischen Patientenpräferenz, Thera-

105 Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-963/DMP-RL_2014-11-20_iK-2015-01-07.pdf, 2014

106 Labiris N R, Dolovich M B. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. Br J Clin Pharmacol,56, 588–599

107 Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group. 2009;18(4):243-9

108 Esche, B. Inhalation will geschult sein. <http://www.allgemeinarzt-online.de/a/1564059>, 2010, Zugriff 15.05.2015

109 Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, Langfassung. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>, 2. Auflage ed2009

110 Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. Respiratory medicine. 2010;104(9):1237-45

111 Johansson G, Stallberg B, Tornling G, Andersson S, Karlsson GS, Falt K, Berggren, F. Asthma treatment preference study: a conjoint analysis of preferred drug treatments. Chest. 2004;125(3):916-23

112 Bjornsdottir US, Gizurason S, Sabale U. Potential negative consequences of non-consented switch of inhaled medications and devices in asthma patients. International journal of clinical practice. 2013;67(9):904-10

113 Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Blaiss MS, Dahl R, Kaliner MA, Valovirta EJ. Unmet needs in asthma: Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey: global adult findings. Allergy. 2007;62(6):668-74

114 Lavorini F, Fontana GA. Inhaler technique and patient's preference for dry powder inhaler devices. Informa Healthcare, 2013

pieadhärenz und Therapieerfolg und warnen vor den negativen Konsequenzen einer Therapieänderung im Falle einer Nichtberücksichtigung des Patientenwillens bzw. ohne Wissen des behandelnden Arztes. So stufen Patienten selbst einen Austausch als kritisch ein, wie eine Patientenbefragung von R. Booker in Großbritannien 2005 ergab¹¹⁷. Unter den Asthmapatienten, die sich gegen einen Austausch ihrer Devices aussprachen, war vor allem die Sorge, keine Einweisung zur Sicherstellung der einwandfreien Benutzung des neuen Gerätes zu erhalten, sehr groß (83 %). Darüber hinaus hielten 61 % den Erhalt eines anderen Devices für potentiell verwirrend.

Die Therapieoption muss auf die individuelle Konstitution und die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten zugeschnitten sein. Es gilt, das tatsächlich passende System aus Wirkstoff(-kombination) und Inhalator für den einzelnen Patienten bewusst und unter Maßgabe medizinischer Notwendigkeiten auszuwählen, um klinische Beeinträchtigungen zu vermeiden.

Durch Unterschiede zwischen den Inhalativa können beim Austausch der Arzneimittel relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten.

Das Spezifikum der inhalativen Therapie von obstruktiven Lungenkrankheiten ist die Koppung von Wirkstoff und dessen Verabreichung durch einen Inhalator, durch den der Wirkstoff, bzw. die Wirkstoffkombination, an den Zielort gelangt. Die Formulierung der Wirk- und Zusatzstoffe ist dabei spezifisch auf das Inhalationssystem angepasst. Um über die Austauschbarkeit zu entscheiden, ist es daher nicht ausreichend, ausschließlich die Wirkstoffebene zu betrachten. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) spricht folglich bei der Zulassung von Inhalationssystemen nicht von Generika, sondern von Hybrid-systemen aus gleichem Wirkstoff und jeweils anderen Devices. Denn die Inhalationssysteme unterscheiden sich relevant in Aufbau, Erscheinungsbild, Funktion und Handhabung für den Patienten¹¹⁸.

[...]

Da sich der Widerstand im Inneren eines Trockenpulverinhalators, der die Zersetzung der Formulierung in die erforderliche Partikelgröße gewährleistet, zwischen den Inhalatoren unterscheidet, sind auch die benötigte Inhalationstechnik und der erforderliche Atemstrom verschieden¹¹⁹. So muss bei einem Trockenpulverinhalator mit einem geringen internen Widerstand der Patient einen Atemfluss von >90 l/min erreichen, um die nötigen Druckdifferenz zur Desagglomeration der Partikel zu erzielen. Bei einem Trockenpulverinhalator mit hohem internen Widerstand hingegen ist dafür ein deutlich geringerer Atemfluss von <50 l/min not-

115 Azouz W, Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. Primary care respiratory, 2012;21(2):208-13

116 Doyle S, Lloyd A, Williams A, Chrystyn H, Moffat M, Thomas M, et al. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group. 2010;19(2):131-9

117 Booker R. Do patients think that dry powder inhalers can be used interchangeably? International journal of clinical practice. 2005

118 EMA Efficacy Working Party. Overview of comments received on 'Guideline on the Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)' (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/09/WC500096775.pdf, 2009

119 Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. The European respiratory journal. 2011;37(6):1308-31

wendig¹¹⁹. Für die Nutzung von Dosieraerosolen, bei denen der Wirkstoff durch Druckluft in den Mundraum gelangt, ist eine korrekte Koordination von Einatmen und Auslösen der Druckluft nötig: die Luft sollte eher langsam und tief eingesogen werden¹²⁰. Zudem bestehen auch innerhalb der Gruppe der Trockenpulverinhalatoren gravierende Unterschiede zwischen den Systemen - in Handhabung und Formulierung des Wirkstoffs - und können daher zu therapierelevanten Anwendungsfehlern führen:

- Das Gerät wird falsch gehalten (35 %),
- unzureichendes Ausatmen vor der Inhalation (24 %),
- das Vergessen des Luftanhaltens nach der Inhalation (23 %),
- oder es wird in das Mundstück geatmet (20 %), wodurch Feuchtigkeit in das Device gelangt und die Pulverpartikel aggregieren¹²⁰.

Als Folge solcher Fehler können Partikel nicht die für die Deposition in der Lunge erforderliche Größe erreichen und sich dadurch im Mundraum ansammeln^{121 122 123}. Die Fehleranfälligkeit der Nutzung steigt mit dem Alter der Patienten¹²³.

Dass das Device möglicherweise einen Einfluss auf die Krankheitskontrolle hat, wird in der retrospektiven Beobachtungsstudie von Thomas and Williams¹²⁴ ersichtlich, die unter medizinischen Alltagsbedingungen stattgefunden hat. Hier konnte ein Unterschied im Therapieerfolg bei Asthma-Patienten zwischen zwei verschiedenen, aber wirkstoffgleichen DPI-Systemen gezeigt werden. Dieser wurde gemessen an der Verschreibung von zusätzlich notwendigen kurzwirksamen beta2-Agonisten bzw. an Dosiserhöhung(en) im Jahr nach erstmaliger Verschreibung.

In Thomas *et al.*¹²⁵ wurde in einer retrospektiven adjustierten Kohortenstudie gezeigt, dass bei einem nicht konsentierten Wechsel des Devices die Asthmakontrolle sank. In der Kohorte von Patienten, deren Gerät ausgetauscht wurde, war die *Odds Ratio* für einen Therapieerfolg 0,29 (95% CI, 0,19 – 0,44, $p < 0,001$) und für eine nicht erfolgreiche Behandlung 1,92 (95% CI, 1,47 – 2,56, $p < 0,001$). Auch Giraud and Roche¹²⁶ zeigten, dass der Medikamentenaustausch zu verminderter Asthmakontrolle führen kann. Dadurch sinkt die Lebensqualität des Patienten und die Therapieadhärenz durch vermeintliche Unwirksamkeit der Behandlung nimmt ab. Eine verminderte Krankheitskontrolle resultiert neben einer Zustandsverschlechterung auch in einem erhöhten Risiko für Exazerbationen und einem damit verbundenen Krankenhausaufenthalt¹²⁷. In der Gruppe der über 65-jährigen COPD-Patienten mit Exazerbatio-

120 Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group. 2009;18(4):243-9

121 Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. Respiratory medicine. 2010;104(9):1237-45

122 Everard ML, Devadason SG, Le Souef PN. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. Respiratory medicine. 1997;91(10):624-8

123 Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depond F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. Journal of aerosol medicine. 2003;16(3):249-54.

124 Thomas M, Williams A. Are outcomes the same with all dry powder inhalers? International journal of clinical practice, 2005

125 Thomas M, Price D, Chrystyn H, Lloyd A, Williams AE, von Ziegenweidt J. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. BMC pulmonary medicine. 2009;9:1

126 Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. European Respiratory Journal. 2002;19(2):246-51

127 Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, Jenkins C, Humbert M, Buhl R, Harrison TW, Quirce S, O'Byrne PM. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010; 125(3): 600-8, 8 e1-8 e6

nen, die intensivstationär behandelt werden müssen, steigt beispielsweise die Mortalität nach einem Jahr auf 59 % an^{128 129 130}. Damit steigen unter Umständen der Ressourcenverbrauch und die Kosten^{131 132}.

Beispiel: Unterschiede zwischen zwei Systemen im Detail - Symbicort®Turbohaler® im Vergleich zum DuoResp®Spiromax®

Im Falle der Wirkstoffkombination Budesonid/Formoterol gibt es neben Symbicort® ein weiteres in Deutschland zugelassenes Produkt: DuoResp® in Kombination mit dem Pulverinhalator Spiromax®. [...]

Für DuoResp® Spiromax® wurde im Zuge der Zulassung zwar die Bioäquivalenz zu Symbicort® in vergleichenden, unverblindeten Pharmakokinetikstudien gezeigt und von der EMA anerkannt¹³³. Die EMA stellt mit ihrer Definition von Inhalationssystemen als Hybridsysteme aus gleichem Wirkstoff und jeweils anderen Devices jedoch fest, dass die Bioäquivalenz der Wirkstoffe nicht gleichbedeutend mit der Austauschbarkeit der Systeme ist.

Auch in den technischen Eigenschaften sowie der Handhabung unterscheiden sich Symbicort®Turbohaler® und DuoResp®Spiromax® gemäß der Fach- und Gebrauchsinformationen^{134 135 136 137} maßgeblich. Die Unterschiede beziehen sich unter anderem auf die Vorbereitung der Inhalation, die Haltung des Gerätes bei der Inhalation, das erforderliche Atemmanöver und den Lactosegehalt und Geschmack. Die Lactosemenge unterscheidet sich beispielsweise stark, sodass Patienten mit Lactoseüberempfindlichkeit Symbicort® Turbohaler® sicher anwenden können, aber DuoResp® Spiromax® für Patienten mit Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Malabsorption nicht geeignet ist^{135 136}. [...]

-
- 128 Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie COPD Langfassung. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf>, 2012
- 129 MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet*. 1993;341(8844):511-4
- 130 Seneff MG, Agner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-Year Survival of Patients Admitted to Intensive Care Units With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*, 2009
- 131 Bjornsdottir US, Gizurason S, Sabale U. Potential negative consequences of non-consented switch of inhaled medications and devices in asthma patients. *International journal of clinical practice*. 2013;67(9):904-10
- 132 Williams, A E, Lloyd, A C, Watson, L, Rabe, K F. Cost of scheduled and unscheduled asthma management in seven European Union countries. *European Respiratory Review*, 2006;15(98):4-9
- 133 Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP. CHMP Assessment Report DuoResp Spiromax. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002348/WC500167183.pdf, 2014
- 134 AstraZeneca GmbH. Gebrauchsinformation Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007354>, Stand 2014
- 135 AstraZeneca GmbH. Fachinformation Symbicort Turbohaler 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006746>, Stand Juni 2014
- 136 Teva Pharma B.V. Fachinformation DuoResp Spiromax 160/4,5 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. <http://www.teva.de/produkte/paerparate-von-a-z/paerparate/paerparedaten/detail/backpid-2038/buchstabe-d/pzn-10311037.html>, Stand April 2014
- 137 Teva Pharma B.V. Gebrauchsinformation DuoResp Spiromax 320/9 Mikrogramm. <http://www.teva.de/produkte/paerparate-von-a-z/paerparate/paerparedaten/detail/backpid-2038/buchstabe-d/pzn-10311072.html>, Stand Juni 2014

Patienten müssen vor Therapiebeginn geschult und der Therapieverlauf muss ärztlich kontrolliert werden.

Die fehlerhafte Anwendung des Device stellt eine Hauptproblematik in der Therapie von Patienten mit Atemwegserkrankungen dar und so wird in der NVL vorgeschrieben:

„Vor Verschreibung eines Inhalationssystems soll sichergestellt werden, dass der Patient in dessen Gebrauch unterwiesen wurde und die korrekte Handhabung demonstriert hat“¹³⁸.

Die NVL der DGP und die Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga¹³⁹ empfehlen daher nachdrücklich eine Schulung des Patienten zu gewährleisten, um die korrekte Anwendung des Arzneimittels und dadurch dessen Wirkung sicherzustellen. Dies ist umso wichtiger, als dass der Therapieerfolg nach korrekter Therapie-Einstellung durch den Arzt zum größten Teil in der Hand des Patienten liegt. Dabei ist es sehr wichtig, dass die Handhabung des Device durch den Patienten als einfach und unkompliziert wahrgenommen wird, um diesen auch in Akutsituationen sicher bedienen zu können. Besonders zur Fehlervorbeugung in solchen Akutsituationen ist eine intensive Einweisung und Schulung in die Handhabung des Devices elementare Voraussetzung.

In der oben zitierten Arbeit von Giraud und Roche konnten die Autoren zeigen, dass Handhabungsfehler weniger häufig bei Patienten vorkamen, die eine Schulung erhielten im Vergleich zu jenen, bei denen dies nicht der Fall war (66,7 % gegenüber 86,4 %) ¹⁴⁰. Melani *et al.* fanden ebenfalls ein geringeres Risiko für Inhalationsfehler bei Patienten, die in der Benutzung ihres Systems unterwiesen wurden (OR 0,71 ± 0,11; p < 0,001) ¹⁴¹. In der gleichen Studie konnte auch ein Zusammenhang zwischen kritischen Fehlern in der Inhalationstechnik und einem erhöhten Risiko für die Erfordernis zur Einweisung in die Notaufnahme und Hospitalisierung gezeigt werden.

Bei der Schulungsmaßnahme handelt es sich nicht nur um eine einmalige Einweisung in die Handhabung des Gerätes, vielmehr sollte eine Überprüfung der korrekten Inhalationstechnik in regelmäßigen Abständen im Therapieverlauf erfolgen. Außerdem muss bei jeder Dosisanpassung und bei jedem Wechsel der Therapie (des Inhalationssystems) erneut eine Schulung auf das jeweils neue System stattfinden. Zu erklären ist dies mit der unterschiedlichen Depositionsleistung verschiedener Inhalationssysteme und zudem mit dem unterschiedlichen Umgang der Patienten mit diesen Systemen. Es handelt sich somit nicht um ein nur patientenindividuelles Problem. Hier sei wiederum die NVL zitiert:

„Patienten sollen von ihrem behandelnden Arzt bei Erstverordnung bzw. Wechsel eines inhalativen Arzneimittels eine Einweisung bzw. Schulung in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik erhalten.“ und weiter: „Bei Wechsel eines Inhalationssystems soll eine Neueinweisung des Patienten in die Handhabung erfolgen und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung geprüft werden“.

138 Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, Langfassung. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>, 2. Auflage ed2009

139 Buhl R, Berdel D, Criée C-P, Gillisen A, Kardos P, Kroegel C, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; http://www.atemwegsliga.de/tl_files/eigenedateien/asthma/asthmaleitlinie.pdf, 2006

140 Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *European Respiratory Journal*. 2002;19(2):246-51

141 Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, Scichilone N, Sestini P, Aliani M, Neri M. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory medicine*. 2011;105(6):930-8.

Eine Schulung sowie die kontinuierliche ärztliche Kontrolle der Inhalationstechnik von Asthma- und COPD-Patienten ist demnach Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Dies lässt sich auch aus den Fachinformationen der am Markt befindlichen Produkte ableiten.

42. Einwand:

BAH

[...] Der Inhalator ist ein unverzichtbarer Teil des Fertigarzneimittels und damit auch für den Therapieerfolg.

Für die Therapie entscheidend ist die intrabronchial erreichbare Dosis. Diese hängt ab von der Zubereitung, dem Applikationssystem, von den patientenindividuellen anatomischen Voraussetzungen sowie von der zielführenden Anwendung durch den individuellen Patienten. Insofern hat die ärztliche Entscheidung für ein bestimmtes Arzneimittel mit dem jeweiligen Patienten zu erfolgen. Dabei ist auch die Frage der Handhabbarkeit des Inhalationssystems durch den Patienten ein entscheidender Faktor. Dies betrifft im besonderen Maße Patienten im Kindesalter oder auch solche mit kognitiven oder motorischen Einschränkungen.

Die (wiederkehrende) Schulung für eine sichere und reproduzierbare Anwendung des jeweiligen Systems sichert den Therapieerfolg. Dieser ist Voraussetzung dafür, dass keine Folgekosten u.a. durch Exazerbationen entstehen. Wird bei einem klinisch gut eingestellten Patienten das Inhalationssystem gewechselt, kommt dies einer Neueinstellung des Patienten gleich. Es bedarf dann einer Schulung zur Anwendung des für ihn neuen Arzneimittels und des entsprechenden Inhalationssystems. Bei der Therapie des Asthmas bronchiale und der COPD erfahren die Patienten unmittelbar den Nutzen ihrer Therapie. So besteht die Gefahr, dass sich infolge einer Substitution durch ein anderes Inhalationssystem die Adhärenz deutlich verschlechtert, die aber für den nachhaltigen Therapienutzen von größtem Wert ist. Die Bedeutung des Inhalationssystems, der entsprechenden Anwendungsschulung und ihre nachhaltige Kontrolle (Nachschulung) werden aus den einschlägigen Leitlinien zu Asthma und COPD ebenso deutlich wie aus den Disease Management Programmen.

[...]

43. Einwand:

Dr. T. Voshaar, Prof. H. Blume

Bei einem Expertentreffen^{142 143} bestand Konsens dahingehend, dass der optimalen Funktionalität der Inhalativa, insbesondere der Applikationssysteme, sowie deren korrekten Anwendung durch den Patienten besondere Relevanz für den Therapieerfolg zukommt.[...]

Vor diesem Hintergrund stellt jeglicher Präparatewechsel bei einem auf ein Applikationssystem gut eingestellten Patienten ein potenzielles therapeutisches Risiko dar.[...]

Als Fazit des Expertentreffens wurde ein gemeinsames Konsenspapier¹⁴⁴ verabschiedet, in dem die Forderung bekräftigt wurde, die Inhalativa von einer Aut-idem-Substitution auszuschließen.

142 Graefe K.: *Inhalativa im Fokus*. PZ 48 (2014) 22, 96–97.

143 Walluf-Blume, D.: *Riskanter Präparatewechsel*. DAZ 48 (2014) 26-28.

144 Blume, H. et al.: *Resolution des Expertengesprächs "Inhalativa zur Behandlung von Asthma und COPD: Ausschluss von der Aut-idem Substitutionsverpflichtung.- pro und contra"*; 6. November 2014, Oberursel.

[...] In einem Positionspapier¹⁴⁵ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, dem Bundesverband der Pneumologen in Deutschland, dem Verband Pneumologischer Kliniken sowie der Deutschen Atemwegsliga wird u.a. festgestellt: "Entscheidend für den Therapieerfolg ist neben der Wahl des optimalen Inhalationssystems und dessen korrekter Handhabung auch die Adhärenz des Patienten. ... Vor diesem Hintergrund kann jeder Präparatewechsel bei einem auf "sein Device" gut geschulten Patienten den Therapieerfolg beeinträchtigen, ist daher potentiell problematisch und nur bei entsprechender medizinischer Begründung gerechtfertigt." Auch bei einem solchen "medizinisch begründeten" Präparateaustausch wird eine erneute eingehende Schulung des Patienten auf das neue Inhalationssystem als unerlässlich angesehen.

Bedeutung der Arzneiformulierung und Produktcharakteristika

Für die optimale Wirksamkeit einer inhalativen Therapie bei Asthma bronchiale/COPD kommt dem Zusammenspiel der Faktoren Arzneiformulierung, Applikationssystem und Patient eine entscheidende Rolle zu. Sie determinieren die Eindringtiefe und Konzentration des Wirkstoffs in der Lunge und damit die entscheidenden Wirksamkeitsparameter. Auf die besondere Bedeutung der Auswahl eines geeigneten Inhalationssystems wurde in den letzten Jahren mehrfach und nachdrücklich hingewiesen^{146 147 148}. Bei einem Austausch von wirkstoffgleichen Inhalativa kommt es letztlich darauf an, dass deren Depositionscharakteristik vergleichbar ist, da die Wirksamkeit einer Inhalationstherapie letztlich von der Dosis abhängt, die tatsächlich an den Wirkort in den Bronchien gelangt.

Nun sind zahlreiche Beispiele bekannt, dass sich wirkstoffgleiche Produkte in der Partikelgröße oder sonstigen Formulierungscharakteristika unterscheiden, die einen entscheidenden Einfluss auf die Eindringtiefe in die Lunge und somit die Verfügbarkeit des Arzneistoffs am Wirkort haben. Zudem wird auch der Anteil der applizierten Wirkstoffmenge, die sich bereits im Mund- und Rachenraum bei der Inhalation absetzt, u.a. ebenfalls von der Arzneiformulierung bestimmt^{149 150 146}.

Dementsprechend wird bei der Zulassung von Inhalativa die Kombination aus Formulierung und Applikationssystem insgesamt betrachtet (Kapitel 4). Deren isolierte Beurteilung hinsichtlich der Austauschbarkeit ist daher nicht sachgerecht.

Bedeutung des Applikationssystems (Device)

[...] Zwar kann auch der Patient Unterschiede im Device bei einer Akutmedikation ausgleichen, indem er ggf. bei Bedarf nachdosiert, um den erforderlichen Effekt zu erreichen, bei Produkten, die als "Controller" das Auftreten der Symptome prospektiv vermeiden sollen, ist dies jedoch für den Patienten nicht möglich, da er den Therapieerfolg nicht unmittelbar er-

145 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Bundesverband der Pneumologen in Deutschland (BdP), Verband Pneumologischer Kliniken e.V. (VPK), Deutsche Atemwegsliga e.V.: *Positionspapier zur Aut-idem Substitutionsverpflichtung bei Inhalativa*, 2015.

146 Papi A. et al.: *Inhaler devices for asthma: a call for action in a neglected field*. Eur Respir J 37 (2011) 982–985

147 GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.: *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Report updated 2014

148 GINA – Global Initiative for Asthma: *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Report updated 2015

149 Laube B. L. et al.: *What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies*. Eur Respir J 37 (2011) 1308–1331

150 Voshaar, Th. et al.: *Empfehlung für die Auswahl von Inhalationssystemen für die Medikamentenverabreichung*. Pneumologie 55 (2001) 579-586, Georg Thieme Verlag

kennen kann. In diesen Fällen sind Unter- oder Überdosierungen nach einem Austausch nicht sofort durch eine spürbare oder objektiv erfassbare Symptomatik zu erkennen, sondern oftmals (insbesondere bei den Glukokortikoiden) erst nach ca. 10-30 Tagen oder noch längerer Zeit.[...] Erstes Symptom einer suboptimalen Therapie ist daher nicht immer eine sich langsam verschlechternde Symptomkontrolle. Vielmehr kann es aufgrund einer veränderten pulmonalen Wirkstoffdeposition nach einem Device-Wechsel zu Exazerbationen kommen, ggf. sogar mit der Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung.

Hinzu kommt, dass die Applikationssysteme sich in ihrer Handhabung deutlich unterscheiden können und dann nicht für alle Patienten gleichermaßen geeignet sind. So werden z.B. Patienten mit stark eingeschränktem Atemfluss mit Pulverinhalatoren den gewünschten Therapieerfolg nur schwer oder gar nicht erreichen können. Zudem sind – bedingt durch die jeweilige Technologie der Devices – unterschiedliche Inhalationsmanöver erforderlich. Manche, z.B. die Metered-Dose Inhalers (MDI) und der Respimat bedürfen eines langsamen und tiefen Einatmens, während bei anderen, z.B. den Dry Powder Inhalers (DPI) rasch, heftig und tief inhaliert werden muss^{151 149 150}. Bei einigen DPI ist nicht nur die Dosisfreisetzung, sondern auch die Wirkstoffdispergierung in einem besonderen Maße von der Akzeleration des Inspirationsflusses abhängig¹⁵². Einzelkapselsysteme erfordern einen besonders langen und ggf. einen zweiten Inspirationsvorgang. Für alle DPI gilt gleichermaßen, dass sowohl die Dosisabgabe (Prozent der abgemessenen Dosis) als auch die Generierung von respirablen Partikeln (Feinpartikeldosis) abhängig vom Inspirationsmanöver sind. Kleine Unterschiede in den Präparaten haben somit große Auswirkungen auf den Therapieerfolg, so dass sie nicht einfach ausgetauscht werden dürfen.

Diese relevanten Unterschiede zwischen den Präparaten können bis zu einem gewissen Grad durch kompetente Instruktion des Patienten und intensives Üben der Anwendung ausgeglichen werden. Die Schlussfolgerung, dass auf diese Weise alle Probleme bei einer Autidem-Substitution völlig ausgeglichen werden könnten, ist jedoch keinesfalls sachgerecht, da es auch patientenbezogene Faktoren gibt, die individuell eine entscheidende Rolle spielen. Diese sind jedoch nur dem Arzt aufgrund der körperlichen Untersuchung bekannt und können daher bei der Substitution in der Apotheke nicht berücksichtigt werden – und erst recht nicht bei Befolgung der Vorgaben durch Rabattverträge. Auf diese Faktoren wird nachfolgend detaillierter eingegangen.

Patientenbezogene Faktoren für die Präparateauswahl

In der Versorgungsrealität kommt der Patient als weitere Einflussgröße für den Therapieerfolg hinzu. Dessen Fähigkeit, das Applikationssystem richtig anzuwenden, ist ein wichtiges Kriterium bei der Therapieentscheidung und Produktauswahl durch den Arzt^{149 153}. Es gibt Patienten, die nur mit einem bestimmten Applikationssystem zurechtkommen, sei es durch die Schwere der Erkrankung bedingt oder durch ihre kognitiven und feinmotorischen Fähigkeiten. Die unterschiedliche Morphologie der Atemwege spielt ebenfalls eine nicht zu unterschätzende Rolle¹⁵⁴.

151 Chrystyn H. and Price D.: *Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler*. Primary Care Respiratory Journal 18(4) (2009) 243-249

152 Everard M.L. et al.: *Particle size selection device for use with the Turbohaler*. Thorax 51 (1996) 537-539

153 Haughney J et al.: *Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control*. Respir Med. 102(12) (2008) 1681-93

154 Voshaar, Th.: *Austausch von Inhalatoren in der Apotheke aufgrund des Rahmenvertrages vom 1.4.2008 und individueller Rabattverträge*. Pneumologie 62 (2008) 690–694

Die im Bronchialsystem deponierte Wirkstoffdosis ist physikalisch bedingt neben der aus dem Inhalationssystem tatsächlich freigesetzten Dosis und dem Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) der Aerosolpartikel (vereinfacht: Größe der Partikel) abhängig vom Inspirationsfluss und Inspirationsvolumen. Grundsätzlich gilt, dass die gewünschte bronchiale Deposition umso größer und die unerwünschte periphere Deposition außerhalb der Bronchien umso geringer wird, je kleiner der MMAD der Aerosolteilchen, je langsamer die Geschwindigkeit der Teilchen und je größer das Inspirationsvolumen sind. Diese Variablen können von Herstellerseite (Design der Devices) und – eingeschränkt – auch durch Patiententraining durchaus beeinflusst werden.

Nicht veränderlich – und für die Aerosoldeposition bei gleichen physikalischen Bedingungen während des Inspirationsmanövers durchaus entscheidend – ist dagegen die oropharyngeale und laryngeale Anatomie. Diese Region ist anatomisch so individuell wie ein Fingerabdruck und bestimmt letztlich das Verhältnis von (unerwünschter) Rachen- und Kehlkopfdeposition zu der (erwünschten) intrabronchialen Aerosoldeposition¹⁵⁵.

Hohe Variabilität der Rachendeposition bedeutet hohe Variabilität der Lungendeposition. Somit ergeben sich auch bei gleichen physikalischen Ausgangsbedingungen (die jedoch infolge nie exakt reproduzierbarer Inhalationsmanöver keineswegs sicher angenommen werden können) eine hohe Variabilität der Aerosoldeposition und -distribution im Bronchialsystem – und dies nicht nur interindividuell, sondern beim Wechsel der Devices auch bei ein und demselben Patienten.

Aus den beschriebenen physikalischen Variablen und anatomischen Unterschieden ergibt sich, dass interindividuelle Unterschiede bezüglich der bronchialen Wirkstoffdeposition der Normalfall sind. Daher muss der behandelnde Arzt eine individualisierte Auswahl des Inhalationssystems vornehmen (angepasst an die mentalen und manuellen Fähigkeiten sowie den Schweregrad und die weiteren Besonderheiten der Erkrankung), an die sich stets eine Dosisanpassung entsprechend der klinischen Wirksamkeit anschließt.

Dies ist besonders wichtig beim Einsatz von sogenannten Controllern wie den inhalierbaren Glukokortikoiden. Werden bei einer solchen, einmal eingestellten Therapie die physikalischen Bedingungen durch Wechsel eines Inhalationssystems geändert, so wird sich auch bei einem optimalen Inhalationsmanöver das Verhältnis von oropharyngealer zu bronchialer Deposition ändern und es kann zu Über- und auch Untertherapien kommen. Unmittelbar bemerkbar sind solche Veränderungen durch den Patienten – genauso wie auch durch den Therapeuten – aber nur bei Bronchodilatoren bezüglich ihres Effektes auf die Lungenfunktion und die Dyspnoe. Weitere bedeutsame Effekte der medikamentösen Therapie, z.B. auf die Exazerbationsrate, sind dagegen nur im Langzeitverlauf – und damit im Fall eines Präparatewechsels erst nach einiger Zeit – feststellbar.

Zulassung von Inhalativa

[...] Oftmals kann die Zulassung von Inhalativa nicht über ein einfaches generisches Verfahren, d.h. eine Bezugnahme auf die klinische Dokumentation des zugelassenen Referenzpräparates erfolgen, sondern erfordert den Weg einer sogenannten Hybridzulassung, bei der zusätzlich eigene klinische Daten vorgelegt werden müssen. Auf diese Weise ist auch die Zulassung von wirkstoffgleichen Präparaten möglich, wenn diese die formalen Voraussetzungen für generische Arzneimittel (gleicher Wirkstoff, dieselbe Dosis, eine vergleichbare Arzneiform und Nachweis der Bioäquivalenz) nicht erfüllen. Angesichts der deutlichen Unter-

155 Borgström L. et al.: *Degree of Throat Deposition Can Explain the Variability in Lung Deposition of Inhaled Drugs*. J Aerosol Med; 19 (2006) 473-483

schiede der Applikationssysteme ist schon allein die Anforderung bezüglich Gleichheit der Arzneiform bei Inhalativa oftmals nicht gegeben.

Bedeutung der sachgerechten Einweisung der Patienten

[...] Die Erfahrung zeigt, dass eine einmalige Einweisung meist nicht ausreicht, sondern im Verlauf der Therapie wiederholt überprüft werden muss. Eine solche Überwachung ist aber außerhalb des Zuständigkeitsbereichs des behandelnden Arztes schwierig und sicherlich bei einem (häufigen) Wechsel in der Apotheke praktisch unmöglich.

Dieser Problematik wird daher auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie "Asthma"¹⁵⁶ (NVL Asthma 2013) Rechnung getragen (Leitlinie wird derzeit überprüft). [...] Um Risiken bei einer Umstellung zu vermeiden, empfiehlt die NVL, in der Langzeittherapie nur ein und dasselbe Inhalationssystem zu verordnen.

Literaturhinweise auf Probleme bei der Substitution mit Inhalativa

[...] Prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studien sind für diese Fragestellung nicht geeignet, da die Patienten unter Studienbedingungen bei jeder Umstellung des Applikationssystems umfassend trainiert werden müssten, wodurch ein verfälschtes Bild der Substitutionspraxis entstünde. Sachgerecht wären dagegen nicht-interventionelle Studien, mit deren Hilfe Erkenntnisse aus der Versorgungspraxis erarbeitet werden könnten.

Unabhängig davon stellten die praktisch tätigen Lungenfachärzte aufgrund ihrer langjährigen Erfahrungen in der Therapie von Patienten mit Asthma bronchiale bzw. COPD heraus, dass es in der Praxis immer wieder zu eindeutigen Problemen bei der Umstellung komme, die durch die Aut-idem-Regelung und vor allem durch Rabattverträge verstärkt würden. Insofern sei bereits jetzt eine konkrete Beurteilung der Substitutionsproblematik bei Inhalativa möglich. Dabei ist der besondere Beitrag der Inhalationssysteme zur Wirkung der applizierten Arzneimittel genauso zweifelsfrei belegt wie der Zusammenhang von Qualität der Inhalationstechnik und der erreichten Symptomkontrolle.

Neben den bereits angeführten Literaturzitaten sollen nachfolgend noch einige in diesem Zusammenhang bedeutsame Arbeiten angefügt werden:

- Beeinträchtigung der Patientencompliance:

Wenn die therapeutisch erforderliche Wirkstoffkonzentration in den Bronchien infolge einer Fehlanwendung absinkt, wird es nicht nur zu einer Verschlechterung des klinischen Effektes kommen, sondern auch zu einer Beeinträchtigung der Compliance führen, wie eine Reihe von Untersuchungen belegen^{151 157 158 159 160}.

- Einfluss der pharmazeutischen Performance von Produkten auf den Therapieeffekt:
In diversen Studien wurde die Dosisfreisetzungskapazität von DPI verglichen. Dabei zeigte sich, dass die pharmazeutische Performance der verschiedenen, wirkstoffgleichen

156 Nationale Versorgungsleitlinie Asthma der KBV und AWMF, Kurzfassung 2. Auflage, August 2013; Gültigkeit abgelaufen, wird derzeit überprüft.

157 Price, D.: *Does healthcare professionals think that dry powder inhalers can be used interchangeable?* Int J Clin Pract 59 (2005) Suppl. 149, 26-29

158 Robertson R. et al.: *Adult asthma review in general practice: nurses' perception of their role.* Family Practice 14 (1997) 227-232.

159 Melani A.S. et al.: *Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control.* Respiratory Medicine 105 (2011) 930-938

160 Giraud V. and Roche N.: *Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability.* Eur Respir J 19 (2002) 246-251

Devices stark variieren kann, woraus sich ein signifikanter Einfluss auf die Symptomkontrolle z.B. bei Asthma bronchiale ergibt. Als Konsequenz wurde gefordert, eine Aut-idem-Substitution für diese Devices grundsätzlich abzulehnen¹⁶¹.

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass eine nicht ärztlich veranlasste oder auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten hin erfolgte Substitution von Inhalativa relevante negative Auswirkungen zur Folge haben kann, die sich nicht nur in einer Verschlechterung der Lebensqualität, sondern auch in steigenden Behandlungskosten niederschlagen¹⁶².

Die Option für den Arzt, durch Setzen des Aut-idem-Kreuzes einen Austausch in der Apotheke auszuschließen, oder die Möglichkeit für die Apotheker, pharmazeutische Bedenken zu äußern, wurden vom Gesetzgeber mit der Intention eingeführt, den Besonderheiten und Bedürfnissen individueller Patienten Rechnung zu tragen. Die Erfahrungen aus der therapeutischen Praxis veranschaulichen jedoch, dass die Probleme mit Inhalativa nicht patientenindividuell auftreten, sondern aufgrund der Komplexität des Zusammenspiels verschiedener Faktoren – vor allem Arzneimittel und Patient – grundsätzlich bestehen. Daher sollten diese Präparate von der Aut-idem-Substitution ausgeschlossen werden.

Ein Blick in das restliche Europa zeigt im Übrigen, dass diese Empfehlung in anderen europäischen Staaten bereits konsequent umgesetzt wird. In diesen ist eine Substitution bei Inhalativa entweder grundsätzlich nicht erlaubt oder diese Präparate sind von der generellen Substitutionsverpflichtung ausgenommen.

44. Einwand:

GSK

[...] Bei der Entscheidung für ein Inhalationsgerät kann der Arzt aus einer Vielzahl von Inhalationsgeräten wählen, die sich in ihrer Handhabung substantiell voneinander unterscheiden können¹⁶³. Nationale wie internationale Leitlinien weisen darauf hin, dass die Eignung des Inhalators für den individuellen Patienten sowie die Patientenpräferenzen bei der Auswahl zu berücksichtigen sind^{164 165}.

161 Thomas, M. and Williams, A.E.: *Are outcomes the same with all dry powder inhalers?* Int J Clin Pract Suppl. 149 (2005) 33-5

162 Björnsdóttir U.S. et al.: *Potential negative consequences of non-consented switch of inhaled medications and devices in asthma patients.* Int J Clin Pract, 67, 9 (2013), 904–910

163 Gustafsson, P., Taylor, A., Zanen, P., Chrystyn, H. 2005, "Can patients use all dry powder inhalers equally well?", *International journal of clinical practice*, vol. 59, no. s149, pp. 13-18

164 Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), and Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013, "Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009, zuletzt geändert: August 2013" <http://www.leitlinien.de/nvl/asthma/> (eingesehen am 8-6-2015)

165 British Thoracic society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2014, "QRG 141 - British guideline on the management of asthma (Quick reference guide)" <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-quick-reference-guide-2014/> (eingesehen am 2-6-2015)

Dies deckt sich mit Empfehlungen, die auf Basis der Ergebnisse empirischer Studien publiziert wurden^{166 167}. Diesen Empfehlungen folgend, sollten bei der Auswahl eines Inhalationssystems insbesondere folgende Punkte beachtet werden:

1. In welchem Inhalator ist der zu verschreibende Wirkstoff verfügbar?
2. Kann der Patient mit diesem Inhalator erfolgreich inhalieren (Alter, Fähigkeiten, Anwendungskontext)?
3. Ist die Kostenerstattung für diesen Inhalator / Wirkstoff gewährleistet und gibt es günstigere Alternativen?
4. Können mehrere Medikamente, die der Patient einnimmt, in diesem Inhalator-Typ verabreicht werden?
5. Wie zeitintensiv ist die Anwendung und Säuberung des Inhalators, lässt er sich gut im Alltag mitführen und wie robust ist er?
6. Welche Präferenzen hat der Patient / der Arzt in Bezug auf den Inhalator?

Die Berücksichtigung der individuellen Patientenpräferenzen hat einen wesentlichen Einfluss auf die Zufriedenheit mit dem Inhalationssystem und damit schlussendlich auf den Therapieerfolg. So zeigen Small et al. (2011), dass der Zufriedenheitsgrad eines Patienten mit seinem Inhalator ein zuverlässiger Indikator für eine erfolgreiche Inhalation ist und sich folglich positiv auf seine Therapietreue auswirkt. Eine höhere Zufriedenheit mit dem Inhalationssystem geht mit einer signifikant höheren Lebensqualität ($p < 0.001$), signifikant weniger Exazerbationen ($p < 0.001$) sowie signifikant selteneren stationären Aufenthalten ($p = 0.011$) einher¹⁶⁸. Gleichmaßen zeigen Lenney et al. 2000, dass die Verschreibung des vom Patienten präferierten Inhalationssystems die Effizienz der Therapie verbessern kann¹⁶⁹.

Die NVL¹⁶⁴ empfiehlt in der Langzeittherapie nur ein Inhalationssystem zu verwenden.[...]

Die aktuelle Substitutionspraktik in der Apotheke, die ohne ärztliche Abstimmung und Einweisung des Patienten erfolgen kann, widerspricht dem Grundsatz einer individuellen patientenbezogenen Therapie.

Folgen für den Patienten

Die Bedeutung von Auswahl und Schulung des Inhalationsgerätes wird von deutschen Leitlinien zum Asthma¹⁷⁰ und zur COPD¹⁷¹, von den Nationalen Versorgungsleitlinien^{164 172} sowie

166 Restrepo, R. D., Alvarez, M. T., Wittnebel, L. D., Sorenson, H., Wettstein, R., Vines, D. L., Sikkema-Ortiz, J., Gardner, D. D., Wilkins, R. L. 2008, "Medication adherence issues in patients treated for COPD", *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, vol. 3, no. 3, p. 371

167 Dolovich, M. B., Ahrens, R. C., Hess, D. R., Anderson, P., Dhand, R., Rau, J. L., Smaildone, G. C., Guyatt, G. 2005, "Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology", *CHEST Journal*, vol. 127, no. 1, pp. 335-371

168 Small, M., Anderson, P., Vickers, A., Kay, S., Fermer, S. 2011, "Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes", *Advances in therapy*, vol. 28, no. 3, pp. 202-212.

169 Lenney, J., Innes, J. A., Crompton, G. K. 2000, "Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices", *Respiratory medicine*, vol. 94, no. 5, pp. 496-500

170 Buhl, R., Berdel, D., Criie, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Nowak, D. 2006, "Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.", *Pneumologie*, vol. 60, pp. 139-183.

171 Vogelmeier, C., Buhl, R., Crie, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Morr, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D. 2007, "Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beat-

von internationalen Leitlinien, Stellungnahmen und Empfehlungen wie GOLD, GINA oder der Brüsseler Deklaration^{173 174 175} betont. Die Notwendigkeit, eine korrekte Anwendung des Inhalationsgerätes sicherzustellen, wird zusätzlich durch verschiedene Studien untermauert, die eine hohe Fehleranfälligkeit bei der Anwendung von Inhalationsgeräten gen^{176 177 178 179 180}. Der Anteil fehlerhafter Anwendungen liegt gemäß Hämmerlein et al. (2011) bei 50-80%¹⁸¹. Es gibt sogar Befunde, wonach abhängig vom Inhalationsgerät bis zu 94% der Patienten das ihnen verordnete Inhalationssystem nicht korrekt anwenden¹⁸². Im Extremfall kann die Unsicherheit eines Patienten in der Handhabung seines Inhalationsgerätes sogar dazu führen, dass er die Nutzung des Gerätes aus Gründen der Überforderung einstellt¹⁸³.

Die für die therapeutische Wirksamkeit eines Inhalationssystems entscheidende bronchiale Wirkstoffdeposition ist in erster Linie durch die korrekte Anwendung des Inhalationsgerätes bestimmt¹⁸⁴. Zahlreiche Studien belegen, dass eine ineffektive Inhalationstechnik zu einer

mungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)", *Pneumologie*, vol. 61, no. 5, p. e1-e40.

172 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012, "Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Langfassung. Version 1.9. 2006." <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de/> (eingesehen am 8-6-2015)

173 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015, "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease" http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf (eingesehen am 2-6-2015)

174 Global Initiative for Asthma (GINA) 2015, "Global Strategy for Asthma Management and Prevention" http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_May19.pdf (eingesehen am 2-6-2015)

175 Papi, A., Haughney, J., Virchow, J. C., Roche, N., Palkonen, S., Price, D. 2011, "Inhaler devices for asthma: a call for action in a neglected field", *European Respiratory Journal*, vol. 37, no. 5, pp. 982-985

176 Giraud, V., Roche, N. 2002, "Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability", *European Respiratory Journal*, vol. 19, no. 2, pp. 246-251

177 Crompton, G. K., Barnes, P. J., Broeders, M. E. A. C., Corrigan, C., Corbetta, L., Dekhuijzen, R., Dubus, J. C., Magnan, A., Massone, F., Sanchis, J. 2006, "The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team", *Respiratory medicine*, vol. 100, no. 9, pp. 1479-1494.

178 Cochrane, M. G., Bala, M. V., Downs, K. E., Mauskopf, J., Ben-Joseph, R. H. 2000, "Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique", *CHEST Journal*, vol. 117, no. 2, pp. 542-550

179 Molimard, M., Raherison, C., Lignot, S., Depont, F., Abouelfath, A., Moore, N. 2003, "Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care", *Journal of aerosol medicine*, vol. 16, no. 3, pp. 249-254.

180 Lavorini, F., Ninane, V., Haughney, J., Bjermer, L., Molimard, M., Dekhuijzen, R. P. 2013, "Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma and COPD", *Expert opinion on drug delivery*, vol. 10, no. 12, pp. 1597-1602.

181 Hämmerlein, A., Müller, U., Schulz, M. 2011, "Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients", *Journal of evaluation in clinical practice*, vol. 17, no. 1, pp. 61-70

182 Lavorini, F., Magnan, A., Dubus, J. C., Voshaar, T., Corbetta, L., Broeders, M., Dekhuijzen, R., Sanchis, J., Viejo, J. L., Barnes, P. 2008, "Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD", *Respiratory medicine*, vol. 102, no. 4, pp. 593-604.

183 Scott Doyle, A. L., Williams, A., Chrystyn, H., Moffat, M., Thomas, M., Price, D. 2010, "What happens to patients who have their asthma device switched without their consent?", *Primary Care Respiratory Journal*, vol. 19, no. 2, pp. 131-139.

184 Vincken, W., Dekhuijzen, P. R., Barnes, P. 2010, "The ADMIT series: issues in inhalation therapy; 4: how to choose inhaler devices for the treatment of COPD", *Prim Care Respir J*, vol. 19, no. 1, pp. 10-20.

Verschlechterung der Therapietreue führen kann^{185 186 187}. Insbesondere kann eine fehlerhafte Inhalationstechnik zu einer Änderung der Wirkstoffkonzentration in der Lunge und somit zu einer klinisch relevanten Veränderung der angestrebten Wirkung führen¹⁷⁶. Auch Melani et al. (2011) beobachten neben Faktoren wie Adhärenz und Lebensstil einen kausalen Zusammenhang zwischen fehlerhafter Handhabung des Inhalationsgerätes und verminderter Kontrolle der Erkrankung. Ihre Untersuchung bestätigt, dass eine inadäquate Nutzung zu einer schlechteren Kontrolle der Symptome und somit zu häufigeren Besuchen in Notfallambulanzen, häufigeren Exazerbationen und erhöhtem Einsatz von Antibiotika und oralen Steroiden führt, letztlich also zu einer erhöhten Belastung der Gesundheitssysteme¹⁸⁸. Auch Björnsdottir et al. (2013) beschreiben in einem systematischen Review, dass Adhärenz vermindernde Faktoren zu einer reduzierten Asthmakontrolle, gesteigerter Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitswesen und reduzierter Lebensqualität führen können¹⁸⁹. Handhabungsfehler können somit das angestrebte Ziel der Kontrolle der Krankheit erheblich beeinträchtigen¹⁹⁰.

Eine Studie von Laube et al. 2011 zeigt, dass die Asthmakontrolle sinkt, wenn der Austausch eines Inhalationsgerätes ohne Einbezug des Patienten erfolgt¹⁹¹. Björnsdottir et al. 2013 haben ebenfalls zahlreiche Studien identifiziert, die zeigen, dass eine geringe Therapietreue, welche häufig in Zusammenhang mit einem nicht abgestimmten Austausch von Inhalationsgeräten bei Asthmapatienten steht¹⁹², einen negativen Einfluss auf die Asthmakontrolle hat^{193 194 195}. Dieser negative Einfluss impliziert eine erhöhte Frequenz von Exazerbationen^{194 195} und eine erhöhte Mortalität¹⁹⁶.

185 Osman, L. M. 1997, "How do patients' views about medication affect their self-management in asthma?", *Patient education and counseling*, vol. 32, p. S43-S49

186 Chrystyn, H., Price, D. 2009, "Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler", *Prim Care Respir J*, vol. 18, no. 4, pp. 243-249.

187 Goodman, D. E., Israel, E., Rosenberg, M., Johnston, R., Weiss, S. T., Drazen, J. M. 1994, "The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 150, no. 5, pp. 1256-1261.

188 Melani, A. S., Bonavia, M., Cilenti, V., Cinti, C., Lodi, M., Martucci, P., Serra, M., Scichilone, N., Sestini, P., Aliani, M. 2011, "Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control", *Respiratory medicine*, vol. 105, no. 6, pp. 930-938.

189 Björnsdottir, U. S., Gizurarson, S., Sabale, U. 2013, "Potential negative consequences of non-consented switch of inhaled medications and devices in asthma patients", *International journal of clinical practice*, vol. 67, no. 9, pp. 904-910

190 Price, D., Bosnic-Anticevich, S., Briggs, A., Chrystyn, H., Rand, C., Scheuch, G., Bousquet, J., Inhaler Error Steering Committee 2013, "Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions", *Respiratory medicine*, vol. 107, no. 1, pp. 37-46

191 Laube, B. L., Janssens, H. M., de Jongh, F. H., Devadason, S. G., Dhand, R., Diot, P., Everard, M. L., Horvath, I., Navalesi, P., Voshaar, T. 2011, "What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies", *European Respiratory Journal*, vol. 37, no. 6, pp. 1308-1417

192 Chrystyn, H. 2005, "Do patients show the same level of adherence with all dry powder inhalers?", *International journal of clinical practice*, vol. 59, no. s149, pp. 19-25.

193 Molimard, M., Le Gros, V. 2008, "Impact of patient-related factors on asthma control", *Journal of Asthma*, vol. 45, no. 2, pp. 109-113.

194 Williams, L. K., Pladevall, M., Xi, H., Peterson, E. L., Joseph, C., Lafata, J. E., Ownby, D. R., Johnson, C. C. 2004, "Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 114, no. 6, pp. 1288-1293

Thomas et al. (2009) stellen einen kausalen Zusammenhang zwischen einem nicht mit dem Arzt abgestimmten Austausch des Inhalationsgerätes und einem geringeren Therapieerfolg her. Patienten mit Inhalationsgerätewechsel benötigten im Vergleich zur Kontrollgruppe täglich durchschnittlich 0.38 Hübe zusätzlicher Notfallmedikation (SABA) ($p < 0.001$). Die Chance für einen mangelnden Therapieerfolg ist nach Thomas et al. (2009) bei Patienten mit einem Inhalationsgerätewechsel fast doppelt so hoch wie für Patienten, die ihre Therapie mit ihrem vertrauten Inhalationsgerät fortführten (odds ratio: 1.92; 95% Konfidenzintervall: 1.47, 2.56; $p < 0.001$)¹⁹⁷.

Insgesamt lässt sich ableiten, dass ein Austausch verschiedener Inhalationssysteme zu Anwendungsfehlern führen und somit unter den oben genannten Gesichtspunkten problematisch sein kann. Gefährdet können in Folge dessen neben sinkender Patientenzufriedenheit und abnehmender Therapietreue sowohl der Therapieerfolg als auch die Patientensicherheit sein. In einigen europäischen Ländern wurde bereits erkannt, dass die Hoheit über die Therapie aus dem oben beschriebenen Gründen letztendlich beim Arzt verbleiben muss. Deswegen nehmen beispielsweise Belgien, die Niederlande, Finnland, Dänemark, Irland, Kroatien, Spanien und Griechenland Inhalativa explizit von der Substitutionsverpflichtung aus^{198 199 200 201 202 203 204 205} und Slowenien stellt die Substitution unter den Vorbehalt einer Prüfung nach Unterschieden in der Handhabung der Inhalationssysteme²⁰⁶.

195 Stern, L., Berman, J., Lumry, W., Katz, L., Wang, L., Rosenblatt, L., Doyle, J. J. 2006, "Medication compliance and disease exacerbation in patients with asthma: a retrospective study of managed care data", *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 97, no. 3, pp. 402-408.

196 Suissa, S., Ernst, P., Benayoun, S., Baltzan, M., Cai, B. 2000, "Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 5, pp. 332-336.

197 Thomas, M., Price, D., Chrystyn, H., Lloyd, A., Williams, A. E., von Ziegenweid, J. 2009, "Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control", *BMC pulmonary medicine*, vol. 9, no. 1, p. 1.

198 agence federale des medicaments et des produits de sante (afmps) & federaal agentschap voor genegeesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg) 2015, *Prescription en DCI - Reles operationnelles pour la prescription en DCI dans la pratique medicale et pharmaceutique et dans le dossier medical electronique*. (eingesehen am 2-6-2015)

199 Royal Dutch Pharmacist Association (KNMP) 2012, *Guideline for generic substitution*. (eingesehen am 22-4-2015)

200 FIMEA 8-6-2015, "Criteria used in compiling the list"
http://www.fimea.fi/medicines/substitutable_medicinal_products/criteria_used_in_compiling_the_list (eingesehen am 8-6-2015)

201 Danish Health and Medicines Authority (DHMA) 8-6-2015, "Bioequivalence and labelling of medicines with regard to generic substitution"
<https://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/regulation/licensing-of-medicines/marketing-authorisation/application-for-marketing-authorisation/bioequivalence-and-labelling-of-medicines-with-regard-to-generic-substitution> (eingesehen am 8-6-2015)

202 Health and Social Care Board (HSC) 2013, *Items Unsuitable for Generic Prescribing*. (eingesehen am 2-6-2015)

203 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) 2013, *Genericki lijekovi i zamjenjivost - pitanja i odgovori*. (eingesehen am 2-6-2015)

204 Ministerio de Sanidad y Política Social & Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) 2009, *Medicamentos que no deben ser objeto de Sustitucion por otros Medicamentos con el mismo Principio activo sin la Autorizacion expresa del Medico Prescriptor*. (eingesehen am 2-6-2015)

205 Government Gazette of the Hellenic Republic 2012, *Mechanism for the application and informing physicians for prescribing based on the active substance and expectations from the prescribing system based on the active substance (Number EMII4)*. (eingesehen am 11-5-2015)

206 JAZMP 2010, *Interchangeability Rules: Rules on more exact demands and procedure for determining interchangeable medicinal products*. (eingesehen am 12-5-2015)

Kosten

[...] Booker (2005) beschreibt, dass vier von fünf Patienten nach einem Wechsel ihres Inhalators in der Apotheke aus Unsicherheit und Beunruhigung nochmals ihren Arzt aufsuchen würden, um sich den neuen Inhalator erklären zu lassen²⁰⁷. Durch die Substitution des Inhalationsgerätes entstehen folglich Kosten für einen zusätzlichen Arztbesuch und die Schulung des Patienten durch seinen Arzt¹⁸⁹.

Ist ein Patient nach einem Wechsel in der Handhabung seines Inhalators unsicher oder sogar gänzlich unfähig ihn zu nutzen¹⁸³, hat dies wie oben beschrieben einen negativen Einfluss auf die Therapietreue des Patienten^{185 186}. Dies ist aus verschiedenen Gründen mit zusätzlichen Kosten verbunden:

Zeigt ein Patient aufgrund falscher oder unzureichender Anwendung eines Inhalationsgerätes weiterhin Symptome, kann dies dazu führen, dass der Arzt fälschlicherweise die Therapie eskaliert. Dies bedeutet eine unnötige Erhöhung des Ressourcenverbrauchs und damit verbunden eine unnötige Erzeugung zusätzlicher Kosten²⁰⁸.

Die von Thomas et al. (2009) beschriebene mangelnde Asthmakontrolle, die aus Anwendungsfehlern nach Inhalationsgerätewechsel resultiert, spiegelt sich in zusätzlichen Arztbesuchen, vermehrten Hospitalisierungen und Besuchen in der Notaufnahme und in der Notwendigkeit zur Einnahme von Zusatzmedikationen wie beispielsweise von Kortikosteroiden oder Antibiotika wider und ist folglich mit einem erhöhten Verbrauch von Gesundheitsressourcen, d.h. mit erhöhten Kosten, verbunden^{209 210 211 212 213 214}. Hoskins et al. (2000) identifizieren eine mangelhafte Inhalationstechnik als einen signifikanten Risikofaktor für das Eintreten von Exazerbationen, wobei die Kosten für Asthmapatienten mit Exazerbationen mehr als

207 Booker, R. 2005, "Do patients think that dry powder inhalers can be used interchangeably?", *International journal of clinical practice*, vol. 59, no. s149, pp. 30-32.

208 Bender, B. G., Rand, C. 2004, "Medication non-adherence and asthma treatment cost", *Current opinion in allergy and clinical immunology*, vol. 4, no. 3, pp. 191-195.

209 Thomas, M., Price, D., Chrystyn, H., Lloyd, A., Williams, A. E., von Ziegenweid, J. 2009, "Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control", *BMC pulmonary medicine*, vol. 9, no. 1, p. 1.

210 Melani, A. S., Bonavia, M., Cilenti, V., Cinti, C., Lodi, M., Martucci, P., Serra, M., Scichilone, N., Sestini, P., Aliani, M. 2011, "Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control", *Respiratory medicine*, vol. 105, no. 6, pp. 930-938.

211 Doz, M., Chouaid, C., Com-Ruelle, L., Calvo, E., Brosa, M., Robert, J., Decuyper, L., Pribil, C., Huerta, A., Detournay, B. 2013, "The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain", *BMC pulmonary medicine*, vol. 13, no. 1, p. 15.

212 Björnsdóttir, U. S., Gizurarson, S., Sabale, U. 2013, "Potential negative consequences of non-consented switch of inhaled medications and devices in asthma patients", *International journal of clinical practice*, vol. 67, no. 9, pp. 904-910.

213 Hamdan, A. L., Ahmed, A., Abdullah, A. L., Khan, M., Baharoon, S., Salih, S. B., Halwani, R., Al-Muhsen, S. 2013, "Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits", *BMC pulmonary medicine*, vol. 13, no. 1, p. 15.

214 Anis, A. H., Lynd, L. D., Wang, X. h., King, G., Spinelli, J. J., Fitzgerald, M., Bai, T., Pare, P. 2001, "Double trouble: impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources", *Canadian Medical Association Journal*, vol. 164, no. 5, pp. 625-631.

dreimal so hoch sind wie die Kosten für Patienten ohne Exazerbationen²¹⁵. Doz et al. (2013)²¹¹ zeigen auf Basis einer Krankheitskostenstudie, die 2671 Patienten aus Frankreich und Spanien betrachtet, dass die Krankheitskosten von Asthma mit zunehmender Unkontrolliertheit der Patienten signifikant ansteigen.[...] Sullivan et al. (2007) stellen ähnliche Berechnungen für die USA an und kommen zu dem Ergebnis, dass unkontrolliertes Asthma zu signifikant höheren Kosten führt²¹⁶.

Vor dem Hintergrund einer allumfassenden Betrachtung der mit einem Inhalator austausch verbundenen Kostenseite ist folglich davon auszugehen, dass die Einsparungen, die durch den Austausch eines Inhalationsgerätes realisiert werden können nicht ausreichend sind, um die entstehenden Kosten für zusätzlich notwendig werdende Gesundheitsleistungen rechtfertigen zu können. Diese Ansicht teilen auch Thomas et al. (2009), die auf Basis der Ergebnisse ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit 842 Patienten annehmen, dass das Potenzial für eine verschlechterte Asthmakontrolle und die nachfolgend entstehenden Kosten die reduzierten Anschaffungskosten durch einen Wechsel des Inhalationsgerätes überwiegen²⁰⁹.

In der mündlichen Anhörung führt der Stellungnehmer aus, dass zahlreiche Studien und eine mittlerweile gute Evidenz zeigten, dass durch eine sorgfältige Schulung alleine der Therapieerfolg allerdings nicht gewährleistet werden kann. Wenn eine Substitution eines patientenindividuell ausgewählten Inhalators erfolgt ist, könne nicht alleine dann durch Nachschulung in jedem Fall gewährleistet sein, dass der Therapieerfolg sich auch einstellt. Weiterhin zeigten Studien, dass für bestimmte Patientengruppen nicht alle Inhalatoren zur Therapie geeignet seien und in diesem Fall ein Austausch auf ein ungeeignetes Gerät den Therapieerfolg ebenfalls wieder gefährden kann.

Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass Aut-idem-Kreuze bundesweit eher uneinheitlich gesetzt würden. Vielmehr würde versucht werden, das Setzen des Aut-idem-Kreuzes bzw. das Anmelden pharmazeutischer Bedenken zu reduzieren.

45. Einwand:

Hexal

[...] In einer Untersuchung in deutschen Apotheken wandten nicht weniger als 78,9% der Patienten ihr Arzneimittel fehlerhaft an. Eine Vielzahl weiterer nationaler wie internationaler Studien kommt zu einem vergleichbar erschreckenden Ergebnis. Jedoch zeigte diese Studie auch, wie sich die Inhalationstechnik durch Schulung verbessern lässt: Nach Einweisung durch Fachpersonal ließ sich die Fehlerrate auf 28,3% senken²¹⁷. Wird nun im Rahmen der aut-idem-Regelung der Patient auf ein anderes Inhalationsgerät umgestellt, muss er zwingend neu geschult werden. Man beginnt quasi wieder „von vorne“. Ein Blick auf die aktuell im Arzneimittelmarkt angebotenen Inhalatoren offenbart die enorme Heterogenität: Jeder Inhalator hat seine eigene korrekte Bedienweise, die häufig sehr von anderen Inhalatoren ab-

215 Hoskins, G., McCowan, C., Neville, R. G., Thomas, G. E., Smith, B., Silverman, S. 2000, "Risk factors and costs associated with an asthma attack", *Thorax*, vol. 55, no. 1, pp. 19-24

216 Sullivan, S. D., Rasouliyan, L., Russo, P. A., Kamath, T., Chipps, B. E. 2007, "Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma", *Allergy*, vol. 62, no. 2, pp. 126-133.

217 Hammerlein et al. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *Journal of evaluation in clinical practice*, 2011. https://www.abda.de/fileadmin/assets/Qualitaetssicherung/Kooperationen/Kooperationen-Asthma/Koop-Asthma_Publikationen/Asthmastudie%20VITA%202011.pdf, aufgesucht am 02.06.2015

weicht. Bei manchen Geräten muss vor jeder Inhalation eine Kapsel eingelegt, angestochen und nach erfolgter Inhalation wieder entfernt werden. Andere müssen während der Vorbereitung senkrecht, andere waagrecht gehalten werden. Daher ist der Schulungsaufwand bei häufigem Wechsel aufwändiger, da Bedienschritte, die man mit dem Patienten bei einem Inhalator mühsam eingeübt hat, beim nächsten Inhalator zu unterlassen sind. Zu beachten ist, dass Inhalativa auch in Notfällen (z.B. Asthmaanfall) zur Anwendung kommen. Eine fehlerhafte Anwendung durch kurz zuvor stattgefundene Substitution kann hier sogar lebensbedrohlich werden.[...]

Inhalativa zur Behandlung von Asthma bronchiale/COPD sollten auf die Substitutionsausschlussliste aufgenommen werden.

46. Einwand:

TEVA

Eine Aufnahme der Inhalativa auf die Substitutionsausschlussliste trägt zur Patientensicherheit bei und unterstützt den Therapieerfolg in der Arzneimitteltherapie von Asthma bronchiale/COPD.

Inhalationstherapie in der Behandlung von Asthma bronchiale/COPD

[...] Studienergebnisse werden untermauert durch die von den Patienten genannten Unterschiede in der Wirksamkeit von Inhalatoren, die dieselbe Dosis derselben chemischen Substanz abgeben, jedoch von verschiedenen Herstellern produziert werden^{218 219 220}. Auch wenn einzelne evidenzbasierte Richtlinien schlussfolgern, dass es in der Behandlungsverabreichung keine Unterschiede zwischen unterschiedlichen Inhalationsgeräten gibt²²¹, sollte beachtet werden, dass diese Ergebnisse vorrangig aus Äquivalenzstudien stammen. In Äquivalenzstudien ist der Nachweis einer adäquaten Inhalatortechnik oft ein Aufnahmekriterium, und die Teilnehmer sind regelmäßig in Kontakt mit Gesundheitsfachkräften, die einen Schwerpunkt auf die korrekte Inhaliertechnik und Compliance legen²²². Diese Studien spiegeln daher nicht den realen Alltag wieder.

Die weiteren Argumente sind bereits in den vorherigen Einwänden abgebildet.

Individuelle Inhalationstherapie

Die Argumente sind bereits in den vorherigen Einwänden abgebildet.

Folgen der Substitution

218 Price D. The way forward: dry powder inhalers should only be switched with physician agreement and patient training. *Int J Clin Pract* 2005;149(Suppl):36-37.

219 Asakura Y, Nishimura N, Maezawa K, Terajima T, Kizu J, Chohnabayashi N. Effect of switching tiotropium HandiHaler(R) to Respimat(R) Soft Mist Inhaler in patients with COPD: the difference of adverse events and usability between inhaler devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2013;26(1):41-45.

220 Chrystyn H. Do patients show the same level of adherence with all dry powder inhalers? *Int J Clin Pract* 2005;149(Suppl):19-25

221 Brocklebank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ.* 2001;323(7318):896-900

222 Thomas M, Williams AE. Are outcomes the same with all dry powder inhalers? *Int J Clin Pract* 2005;149(Suppl):33-35.

Die Argumente sind bereits in den vorherigen Einwänden abgebildet.

Compliance und Patientenschulung

Die Argumente sind bereits in den vorherigen Einwänden abgebildet.

Ökonomische Aspekte

Die Substitutionsausschlussliste dient, neben dem Setzen eines aut-idem Kreuzes auf der Rezeptvorlage (Arzt) und der Äußerung pharmazeutischer Bedenken (Apotheker), als weiterer Baustein der Patientensicherheit in der Arzneimitteltherapie. Der Gesetzgeber lässt entsprechend die Aufnahme von Wirkstoffen nur unter medizinischen Aspekten sowie Aspekten der Sicherheit und sachgerechten Versorgung der Patienten zu. Ökonomische Gesichtspunkte sollten keinen Eingang in die Entscheidungskriterien zur Aufnahme auf die Substitutionsausschlussliste finden²²³. Dennoch ist zu erwähnen, dass der Austausch von Inhalativa ohne Einbindung des Arztes oder Schulung des Patienten aufgrund der verminderten Therapiekontrolle zu gesteigerten Ressourcennutzung im Gesundheitswesen führen kann.[...]

Die weiteren Argumente sind bereits in den vorherigen Einwänden abgebildet.

Bewertung der Einwände 43-48:

Der G-BA sieht die Voraussetzungen zur Aufnahme von Inhalativa zur Behandlung von Asthma bronchiale und COPD in Anlage VII Teil B als nicht erfüllt an. Einige der von den Stellungnehmern angeführten Argumente sind jedoch zur Beurteilung der Austauschbarkeit wirkstoffgleicher Arzneimittel zu beachten. Verschiedene Faktoren können nach individueller Prüfung auch unabhängig vom Wirkstoff einen Austausch gegen ein wirkstoffgleiches Arzneimittel in diesen Gruppen kritisch erscheinen lassen.

Bei den Inhalativa sind Faktoren wie Unterschiede in der Funktionalität und Handhabung der verschiedenen Inhalationssysteme, individuelle patientenbezogene Aspekte (z.B. Alter, physische oder geistige Einschränkungen) oder Formulierungscharakteristika zu beachten, die eine individuelle Risikoabschätzung erforderlich machen. Die Notwendigkeit von Schulungen zur korrekten Anwendung der Inhalationssysteme und ihre Überprüfung werden nicht infrage gestellt. Die Vermeidung von Fehlern bei der Inhalationstechnik, die auch unabhängig von einem Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel auftreten können, ist ein wichtiger Teil der ärztlichen Therapie und der Beratung in der Apotheke. Neben anderen Faktoren kann eine durchgeführte Schulung auf ein bestimmtes Inhalationssystem ein Grund für den Ausschluss eines Austausches sein. Die genannten Aspekte sind jedoch nicht abstrakt generell zu beschreiben, sondern können einen Ausschluss vom Austausch im jeweiligen Einzelfall rechtfertigen.

Im Stimmnahmeverfahren wurde vorgebracht, 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. Allein das zahlenmäßige Ausmaß der von der verordnenden

223 Deutscher Bundestag. Drucksache 18/606 Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/006/1800606.pdf>

Ärztin/ dem verordnenden Arzt mit einem „aut idem“-Kreuz ausgestellten Verordnungen in einem Therapiegebiet stellt die Berechtigung zum Ausschluss der Substitution in medizinisch begründeten Einzelfällen nicht per se in Frage und kann – trotz zahlenmäßiger Häufung – einer wirtschaftlichen Ordnungsweise entsprechen. Dies ist der übergeordnete regulatorische Rahmen, von dem der G-BA bei seinen Regelungen auszugehen und auf den er aufzusetzen hat. Die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V liegt jedoch nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA. Gleichwohl geht der G-BA davon aus, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben. Die im Stellungnahmeverfahren angeführten Prüfanträge sind insoweit durch den G-BA nicht bewertbar. Sie sind im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung gemäß § 106 SGB V zu prüfen und zu entscheiden.

Macht der Arzt von dem Substitutionsausschluss keinen Gebrauch, ist weiterhin zu beachten, dass Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Abgabe von Arzneimitteln eine Beratung durch die Apotheken erhalten (§ 20 ApoBetrO). Insbesondere im Fall der Substitution durch die Apothekerin/ den Apotheker nach Maßgabe des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V erstreckt sich die Beratungspflicht dabei auch auf gegebenenfalls zu beachtende Unterschiede in der Anwendung oder der Zusammensetzung des Arzneimittels. Wird in der Apotheke anlässlich eines nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b) SGB V vorzunehmenden Austauschs des verordneten durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel die Notwendigkeit zur Schulung der Patientin / des Patienten auf ein anderes Inhalationssystem festgestellt und ist die Schulung bei der Abgabe nicht in dem notwendigen Ausmaß möglich, kann ein Grund für sonstige Bedenken nach § 17 Abs. 5 ApBetrO gegeben sein und die Apotheke kann von einem Austausch absehen.

3.5 Dermatika

47. Einwand:

BAH

Wenn Dermatika auch ganz andere Arzneimittel als Inhalativa darstellen, so zeigen auch sie den Zusammenhang von Wirkstoff, Zubereitung und Darreichungsform als therapeutisch wirksame Einheit auf. Bereits die dermatische Grundlage (noch ohne Berücksichtigung des eingesetzten Wirkstoffs) erfordert eine differenzierte Betrachtung, da sie für die Freisetzung des Wirkstoffs, seine Penetration und Permeation durch die Haut als auch ggf. seine Resorption maßgeblich sind. Bereits geringe Unterschiede in der Grundlagenzusammensetzung beeinflussen die therapeutische Wirkung des Arzneimittels. Folglich kann bei der Substitutionsprüfung nicht allein auf den Wirkstoff abgehoben werden. Der Besonderheit dermatischer Zubereitungen folgt auch das Zulassungsrecht. So werden bei topischen Arzneimitteln keine Bioäquivalenzstudien akzeptiert, denn bei topischen Arzneimitteln ist der Ansatz, Bioäquivalenz anhand der Plasmakonzentration des Wirkstoffs über die Zeit zu bestimmen, grundsätzlich weder sinnvoll noch therapierelevant. Vielmehr sind hier grundsätzlich pharmakodynamische und vergleichende klinische Studien für den Wirksamkeits- und Bioäquivalenznachweis erforderlich. In der Note for Guidance CPMP/EWP/239/95, Anlage 1, S. 1, heißt es u.a. (eigene Übersetzung, Hervorhebungen nur hier):

*„Lokal wirksame Arzneimittel sind Arzneimittel, die lokal angewendet werden und ihren therapeutischen Effekt lokal am Ort der Anwendung entfalten; eine systemische Wirkung ist - sollte eine solche auftreten - eine unerwünschte Nebenwirkung. Beispiele sind [...] oral, vaginal oder rektal angewendete Arzneimittel, die lokal wirken [...] Ein Wechsel der Galenik oder der Darreichungsform kann bei diesen Arzneimitteln Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit haben. Entsprechende Auswirkungen sind beispielsweise bei der Veränderung der physikochemischen Eigenschaften des Arzneimittels oder seine Hilfsstoffe zu erwarten, weil durch die Modifikationen auch das **Maß der Freisetzung der therapeutisch wirksamen Substanz aus dem Arzneimittel verändert** wird... Solche Arzneimittel können daher **nicht als im Wesentlichen ähnlich** begriffen werden...“*

Wenn also schon zulassungsrechtlich eine generische Zulassung von Arzneimitteln mit topisch wirksamen Substanzen ausgeschlossen ist, weil der Bioäquivalenznachweis nicht anhand der Plasmakonzentration des Wirkstoffs zu führen ist, kann erst recht die therapeutische Austauschbarkeit von Arzneimitteln mit topisch wirksamen Substanzen zu verneinen sein, weil unterschiedliche Freisetzungsprofile klinisch relevante Veränderungen in der angestrebten Wirkung zur Folge haben können.

Wie sehr die wirkstofffreie Grundlage einer dermatologischen Zubereitung selbst wirkt, zeigt der hohe Placebo-Effekt in klinischen Studien.

Das Erfordernis, Topika aufgrund der Relevanz der galenischen Grundlage von einer regelhaften Substitution auszuschließen, bringt auch die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft in ihrer Leitlinie zur Guten Substitutionspraxis deutlich zum Ausdruck. Demnach zählen Topika zu den „Darreichungsformen, bei denen eine Substitution während einer laufenden Therapie nur unter speziellen Voraussetzungen erfolgen sollte“. Aber auch Versorgungsverträge, wie z.B. das Modellvorhaben ARMIN der Apothekerverbände und Kassenärztlichen Vereinigungen in Thüringen und Sachsen sowie der AOK Plus schließen in ihrem Bemühen um

eine bestmögliche, wirtschaftliche Versorgung der Patienten Topika von der Wirkstoffverordnung aus.

48. Einwand:

DDG / BVDD

Wir haben mit unseren Stellungnahmen vom 20.06.2014 (schriftlich) und 12.08.2014 (mündlich) die Position der DDG und des BVDD eingehend dargelegt, warum topische Dermatika nicht substituiert werden dürfen. Dieser sach- und versorgungsorientierte Konsens schien uns in den Beratungen erreicht worden zu sein.

Die Substitution von nicht absolut identischen Topika hinsichtlich ihrer sämtlichen Inhaltsstoffe, Mengenanteile und Zubereitungsformen unterläuft die notwendige Therapiequalität, birgt das Risiko patientenrelevanter Fehlversorgung und ist mit der dermatologischen Lehre nicht vereinbar.

Wir bitten Sie daher nochmals eindringlich zu veranlassen, dass topische Dermatika ausschließlich beim Vorliegen absolut identischer Arzneimittel ausgetauscht werden dürfen. Wir weisen in diesem Zusammenhang auch noch einmal darauf hin, dass ein Mehrkostenrisiko mit dieser Nicht-Substitutionsregelung nicht verbunden ist.

In der mündlichen Anhörung wird vom Stellungnehmer ergänzend auf die unterschiedlichen therapeutischen Konzepte bei verschiedenen Hauterkrankungen bzw. Hautzuständen hingewiesen.

GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. (verfristet eingegangen)

Die Hauptgründe, warum topische Dermatika nicht austauschbar sind, liegen in dem für die Therapie von Hautkrankheiten maßgeblichen Zusammenspiel von Wirkstoff und Vehikel, das keine patientenindividuellen Ursachen hat. Das Vehikel ist dabei nicht nur ein Transportmittel für den Wirkstoff, sondern es trägt selbst maßgeblich zur Wirkung bei. Topische Dermatika werden in viel stärkerem Ausmaß als die meisten anderen Arzneimittel durch feine Differenzierungen der Arzneiform charakterisiert.

Die Gesellschaft für Dermopharmazie führt als Gründe für die Nicht-Austauschbarkeit aus, dass die Vehikel von topischen Dermatika maßgeblich an der Wirkung beteiligt seien, Art und Zusammensetzung des Vehikels Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs nehme und für topische Dermatika spezielle Zulassungskriterien mit Vorlage eigener klinischer Studien gelten würden. Wirkstoffidentische topische Dermatika seien wegen des komplexen Zusammenspiels zwischen Wirkstoff und Vehikel im Regelfall nicht therapeutisch äquivalent. Mögliche Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit ließen sich nicht patientenindividuell begründen und seien auch vom verordnenden Arzt und der abgebenden Apotheke nicht zu überblicken.

49. Einwand:

Leo Pharma

Psoriasis ist eine chronische Autoimmunerkrankung und mit ihren verschiedenen klinischen Formen eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen der Haut. Eine Psoriasis kann bis heute nicht geheilt werden und bedarf einer lebenslangen Therapie.

Als geläufigste Form tritt Psoriasis vulgaris auf, bei der es zur Ausprägung einzelner, später zumeist konfluenter erythemat-squamöser Plaques bevorzugt an den Prädilektionsstellen kommt. Diese Effloreszenzen können über viele Jahre bestehen bleiben oder sich meist langsam, gelegentlich aber auch sehr schnell, über das gesamte Integument ausbreiten. Psoriasis ist nicht allein auf dermatologische Symptome begrenzt. Patienten mit Psoriasis leiden häufig erheblich auch an körperlichen und psychischen Begleiterkrankungen²²⁴. Untersuchungen zur Einschränkung der Lebensqualität bei Psoriasis-Patienten haben ergeben, dass durch die Erkrankung in Abhängigkeit von ihrem Schweregrad eine erhebliche Belastung in Form einer Behinderung bzw. psychosozialen Stigmatisierung bestehen kann²²⁵. Zudem werden die tatsächlichen Auswirkungen der Psoriasis und deren wirtschaftliche Folgen für die Gesellschaft oftmals unterschätzt. Ist für einen Psoriater die richtige dermatologische Zubereitung gefunden, kann der Therapieerfolg durch Substitution mit einem wirkstoffgleichen Generikum gefährdet werden. Die Patienten erfahren diese Änderung sprichwörtlich am eigenen Leib.

Die WHO bewertet Psoriasis als relevante schwere chronische Erkrankung und erkennt somit den hohen Versorgungsbedarf weltweit an. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung hat die 67. Versammlung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) eine Resolution zur Psoriasis verfasst. Die Mitgliedstaaten werden angehalten, alle Aktivitäten zur Verbesserung der Situation der Betroffenen zu unterstützen. Des Weiteren hat der Generaldirektor u.a. den Auftrag erhalten, einen umfassenden Bericht über den Einfluss von Psoriasis auf die öffentliche Gesundheit für alle Stakeholder und im Besonderen für die politisch Entscheidungsträger zu erarbeiten²²⁶.

Besonderheiten dermatologischer Zubereitungen

Interaktion von galenischer Grundlage und Hilfsstoffen dermatologischer Zubereitungen mit der Haut sind mitentscheidend für die Wirksamkeit von Dermatika. Beide haben eine wesentlich größere und direktere Bedeutung für den Behandlungserfolg als beispielsweise die Hilfsstoffe bei festen Arzneiformen. Sie beeinflussen nämlich nicht nur die Freisetzung des Arzneistoffs aus dem Vehikel, sondern prägen oft auch die Penetration des Arzneistoffes durch die Haut, seine Bioverfügbarkeit und somit letztlich die Wirksamkeit sowie die lokale Verträglichkeit²²⁷.

Diese wirksamkeitsbeeinflussenden Effekte sind für die jeweilige galenische Grundlage der Dermatika charakteristisch. Dies gilt insbesondere, wenn die Aufnahme der Wirkstoffe in die Haut durch die Interaktion des Vehikels mit dem Hautorgan bestimmt bzw. verändert wird. Schließlich kommt hinzu, dass das Vehikel selbst eine Eigenwirkung entfalten und somit direkt zum therapeutischen Erfolg beitragen kann. Aufgrund dieses Zusammenspiels sind Dermatika nicht nur komplexe Arzneiformen, sondern erfordern auch andere Konzepte für die Zulassung von wirkstoffgleichen Präparaten.

224 Augustin M et al. Rahmen für eine verbesserte Versorgung von Patienten mit Psoriasis. JEADV; 26 (Suppl. 4); 1–16 /2012/

225 AWMF. S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris; AWMF online Update 2011. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie

226 WHO Sixty-Seventh World Health Assembly A67/18, Agenda item 13.5, 23. May 2014

227 Caron D et al.: Correlation between the drug penetration and the blanching effect of topically applied hydrocortisone creams in human being. J Am Acad Dermatol ,23, 458–462 (1990)

In diesem Zusammenhang ist außerdem zu beachten, dass chronisch kranke Haut gereizt und oft entzündet ist und manche Hilfsstoffe insbesondere an der so veränderten Haut zu Unverträglichkeiten führen können. Dabei kommt es auch zu kontaktallergischen Reaktionen wie zahlreiche Fallberichte in der Literatur über unverträgliche Inhaltsstoffe verdeutlichen²²⁸. Das führt dazu, dass bestimmte Hilfsstoffe individuell nicht vertragen werden, was beim Austausch verordneter Dermatika ebenfalls problematisch werden kann.

Schließlich ist wesentlich, dass Dermatika ihre Wirksamkeit direkt am Applikationsort entfalten und im Allgemeinen nicht über eine systemische Wirkung nach Resorption. Systemische Effekte manifestieren sich vielmehr als unerwünschte Wirkungen.

Insgesamt wird bei dermal applizierten, lokal wirkenden Zubereitungen zwischen epidermen und endodermen Dermatika differenziert. Während erstere auf der Hautoberfläche verbleiben und nur dort ihre Wirkung entfalten, wie z.B. Hautschutzprodukte, sollen letztere auch in tiefer gelegene Hautschichten eindringen, wie z.B. Corticoid-haltige Dermatika. In beiden Fällen kann daher den Hilfsstoffen entscheidende Bedeutung zukommen, indem sie die Eindringtiefe beeinflussen und daher Wirkort und Stärke des erreichten Effektes prägen.

Fachlicher Konsens zu Dermatika

Grundsätzlich besteht in den Fachkreisen Einigkeit dahingehend, dass topisch applizierte, lokal wirksame Arzneimittel im Allgemeinen und Dermatika im Speziellen auch bei gleicher Wirkstoffmenge, gleicher zugelassener Indikation und gleicher Darreichungsform nicht ohne weiteres als therapeutisch äquivalent einzustufen und austauschbar sind.

Einfluss des Vehikels

Die Frage, inwieweit die Aufnahme von Wirkstoffen aus dermatologischen Zubereitungen in die Haut durch die verwendeten Hilfsstoffe relevant verändert werden kann, ist in zahlreichen experimentellen Prüfungen systematisch untersucht worden.

Erkenntnisse aus Hautpenetrationsuntersuchungen

Zur Untersuchung der Hautpenetration sind verschiedene *in-vitro*-Testmodelle entwickelt worden, zum Beispiel die Franz-Zelle. Mit Hilfe dieser Systeme kann unter Verwendung von künstlichen Membranen oder auch Hautpräparationen die Aufnahme von Stoffen in die Haut sowie deren Penetration durch die Haut untersucht werden. Auf diese Weise lässt sich auch der Einfluss von verschiedenen Hilfsstoffen, die gezielt der Präparation zugesetzt wurden, systematisch untersuchen. Diese Experimente haben in vielen Fällen signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen galenischen Präparationen ergeben²²⁹. Dies soll nachfolgend – beispielhaft – an einer hausinternen Studie dokumentiert werden:

Dabei ging es um die Entwicklung eines dermatologischen Kombinationspräparates mit den miteinander nicht kompatiblen Wirkstoffen Calcipotriol und Betamethason dipropionat. Die Herausforderung bestand darin, die beiden Stoffe in einer Zubereitung stabil zu vereinen, ohne deren Verfügbarkeit zu beeinträchtigen. Dabei wurden verschiedenste Hilfsstoffe und

228 Erdmann S.M and Merk H.-F. Kontaktsensibilisierungen auf Externa. *Der Hautarzt*; 4 (54); 331-337 /2003/

229 Simonsen L et al.: *Development of a new formulation combining calcipotriol and betamethasone dipropionate in an ointment vehicle*. *Drug Dev Ind Pharm*, 30, 1095–102 (2004)

Formulierungen ausprobiert, die sich in der Hautpenetration erheblich, z.T. bis zum Faktor 10 unterscheiden²²⁹.

Zum Stellenwert dieser Untersuchungen lässt sich somit festhalten, dass mit Hilfe von *In-vitro*-Penetrationsversuchen der Einfluss bestimmter Hilfsstoffe bzw. der gesamten galenischen Zubereitung auf die Penetration von den in Dermatika enthaltenen Arzneistoffen selektiv charakterisiert werden kann. Zahlreiche Untersuchungen haben dabei bestätigt, dass sich dermatologische Präparationen in diesem Aspekt signifikant unterscheiden können. Eine Extrapolation von den *In-vitro*-Studien auf die *In-vivo*-Situation ist allerdings schwierig und muss von Fall zu Fall durch klinische Befunde verifiziert werden.

Klinische Studien

Zum Einfluss von Hilfsstoffen und der galenischen Formulierung auf die Bioverfügbarkeit der in Dermatika enthaltenen Arzneistoffe sind diverse klinische Studien publiziert worden. Einige wenige Beispiele hiervon sollen nachfolgend als exemplarischer Beleg angeführt werden:

- Die Arbeitsgruppe um Tsai²³⁰ hat gezeigt, dass topisch applizierte Salizylsäure bei verschiedenen Formulierungen unterschiedlich schnell und verschieden tief in die Haut von Probanden eindringt. Letztlich wurden für die Zubereitungen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit nachgewiesen.
- Dieselbe Gruppe²³¹ untersuchte die Bioäquivalenz von Corticoid-haltigen Salben und Cremes und fand erhebliche Unterschiede in den pharmakodynamischen Wirkungen (blanching effect) zwischen den Produkten trotz Wirkstoffidentität und gleicher Dosis.
- Grundsätzlich analoge Befunde werden auch von anderen Gruppen für den Vergleich zwischen generischen Zubereitungen berichtet^{232 233}.

Die *In-vivo*-Untersuchungen an Hautgesunden haben demnach die Befunde aus den *In-vitro*-Tests grundsätzlich bestätigt. Diesem Beleg kommt insofern Bedeutung zu, als diese Art der Prüfungen sehr viel näher an der therapeutischen Realität ist und somit eine adäquate Basis für einen fairen Produktvergleich darstellen. Beim Patienten kommt als weiterer Faktor die erkrankte Haut hinzu, wodurch die Resorption und Penetration des Wirkstoffs zusätzlich verändert werden.

Schlussfolgerungen

Die Studien haben *in-vitro* und *in-vivo* bestätigt, dass dem Vehikel und der galenischen Form auch bei der Anwendung beim Patienten ein erheblicher Einfluss zukommt: Sowohl die Liberation, als auch die Penetration und Absorption des Wirkstoffes in und durch die Haut werden z.T. erheblich modifiziert und damit letztlich der therapeutische Erfolg beeinflusst.

Zulassungsanforderungen für wirkstoffgleiche Dermatika

230 Tsai J.C et al.: Distribution of salicylic acid in human stratum corneum following topical application in vivo: A comparison of six different formulations. *Int J Pharm*, 188; 145–153 (1999).

231 Tsai J.C et al.: *Evaluation of In Vivo Bioequivalence Methodology for Topical Clobetasol 17-Propionate Based on Pharmacodynamic Modeling Using Chinese Skin*. *J Pharm Sci*, 1 (93), (2004)

232 Woodford R and Barry B.W.: *Bioavailability and activity of betamethasone 17-benzoate in gel and cream formulations: Comparisons with proprietary topical corticosteroid preparations in the vasoconstrictor assay*. *Curr Ther Res Clin Exp*, 16, 338–345 (1974)

233 Stoughton R.B.: *Are generic formulations equivalent to trade name topical glucocorticoids?* *Arch Dermatol*, 123, 1312–1314 (1987)

Angesichts der relevanten Beeinflussung von Wirksamkeit und Sicherheit von Dermatika durch die Hilfsstoffe und die gesamte galenische Konzeption stellt sich die grundsätzliche Frage, ob bei solchen Systemen überhaupt eine bezugnehmende, "generische" Zulassung möglich sein könnte.

Zulassungsanforderungen für "generische" Dermatika in Europa

In der Europäischen Union, und damit auch in Deutschland, sind die Anforderungen für die Zulassung von Dermatika eindeutig geregelt. Diese Präparate werden als "lokal applizierte, lokal wirksame" Arzneimittel eingestuft, bei denen eine systemische Verfügbarkeit der Wirkstoffe nicht gewollt ist. Für solche Produkte wurde eine eigene Leitlinie entwickelt (Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, CPMP/EWP/239/95), in der die speziellen Kriterien für diese Arzneimittelgruppe definiert sind.

Danach gilt eine Zulassung über einen Bioäquivalenznachweis, d.h. über Messungen der Arzneistoffkonzentrationen im Blut, als ausgeschlossen. Stattdessen werden klinische Wirksamkeitsvergleiche verlangt. Als Begründung für diese besonderen Anforderungen wird darauf verwiesen, dass angesichts des bekannten Einflusses des Vehikels Unterschiede zwischen den Formulierungen nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden könnten.

Dieses Konzept gilt inzwischen weltweit als regulatorischer Konsens und wird im Übrigen auch auf Fälle angewendet, bei denen ein Wechsel der galenischen Formulierung oder auch der Darreichungsform von topisch wirkenden Arzneimitteln vorgenommen wurde. In allen diesen Fällen sei eine Veränderung von Wirksamkeit und Sicherheit nicht auszuschließen.

Bedeutung von Bioäquivalenzstudien bei Dermatika

Aus dem zuvor Gesagten geht bereits eindeutig hervor, dass eine Zulassung von Dermatika auf der Basis eines Nachweises der Bioäquivalenz nicht akzeptabel ist. Trotzdem werden auch bei neuentwickelten wirkstoffgleichen Dermatika Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit im Vergleich mit dem Originatorpräparat verlangt. Rationale für diese Anforderung ist, dass mit Hilfe dieser Untersuchungen nachgewiesen werden soll, dass die neue Präparation nicht zu einer höheren systemischen Verfügbarkeit führt, von der ein gesteigertes Sicherheitsrisiko ausgehen könnte.

Gibt es generische Dermatika?

Die europäische Leitlinie für lokal applizierte, lokal wirksame Arzneimittel ist in der Frage, ob es generische Dermatika gibt, eindeutig: die wirkstoffgleichen Produkte dieser Kategorie können nicht als "im Wesentlichen gleich" ("essentially similar") eingestuft werden. Sie erfüllen somit nicht die Voraussetzung für eine Bezeichnung als "generisches Arzneimittel".

Schlussfolgerungen, Konsequenzen

Auch die Zulassungsbehörden haben sich dem internationalen Konsens angeschlossen, dass dermatologische Zubereitungen ihre Wirksamkeit (und Verträglichkeit) nicht nur über den enthaltenen Arzneistoff entfalten, sondern den Hilfsstoffen und der gesamten galenischen Zubereitung maßgebliche Bedeutung zukommt.

Folglich werden bezugnehmende Zulassungen auf der Basis eines Bioäquivalenznachweises nicht akzeptiert. Insofern kann es im eigentlichen Definitionssinn auch keine "Generika" auf diesem Gebiet geben, bei denen dann von therapeutischer Äquivalenz und Austauschbarkeit ausgegangen werden kann.

Zugelassene wirkstoffidentische Dermatika werden auf der Basis eigener klinischer Belege von Wirksamkeit und Sicherheit zugelassen. Sie sind dann "verschreibungsfähig", für ihre "Austauschbarkeit" fehlt dagegen jegliche Rationale.

Voraussetzungen für Aut-idem-Substitution nicht gegeben

Festlegungen zur Vergleichbarkeit von Externa wurden vom G-BA bislang nicht veröffentlicht. Einen ersten Hinweis in diesem Kontext kann man jedoch der Festbetragsgruppenbildung für Pilocarpin-Augenarzneimittel entnehmen, bei denen Gele und Salben in eine gemeinsame Kategorie klassifiziert wurden.

Eine solche Gleichschaltung ist aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt. Die Bezeichnungen der galenischen Grundlagen sind nicht vereinheitlicht, so dass bei der Pauschalbenennung als z.B. Salbe oder Creme nicht erkenntlich ist, welches galenische Prinzip vorliegt. Allein schon deshalb ist auch aus praktischen Erwägungen eine Umsetzung der Aut-idem-Regelung bei Dermatika nicht realisierbar, da es sich beispielsweise bei einer als "Salbe" bezeichneten dermatologischen Zubereitung ohne weiteres um eine hydrophile Creme oder sogar um ein hydrophiles Gel handeln kann²³⁴. Die auch für die therapeutische Effektivität relevanten Eigenschaften, z.B. ob es sich um eine Öl-in-Wasser- oder eine Wasser-in-Öl-Formulierung handelt, sind nicht erkennbar.

Gefährdung des Therapieerfolges bei Aut-idem-Substitution

Zu dieser Thematik wurde verschiedentlich von den dermatologischen Fachgesellschaften vorgetragen, auch bei der Anhörung des G-BA zur ersten Tranche. Wir schließen uns dieser Auffassung an und verzichten zu diesem Zeitpunkt auf eine Konkretisierung durch Berichte und Erfahrungen aus der Praxis, die in vielfältiger Form vorliegen, oder Publikationen aus der Literatur.

Besonderes Problem: Psoriasis

In den letzten Jahren sind in der Versorgungsforschung zu Psoriasis erkennbare Fortschritte erzielt worden. Insgesamt ist Psoriasis eine Erkrankung mit wirtschaftlichen Auswirkungen nicht nur für die Patienten, sondern auch die Kostenträger und damit für die Gesellschaft. Die frühzeitige Bereitstellung wirksamer Behandlungen und eine gute Patientenadhärenz können jedoch die Kosteneffektivität in der Gesundheitsversorgung bei Psoriasis verbessern. Eine optimale Gesundheitsversorgung führt zu einem verbesserten Behandlungsergebnis und höherer Lebensqualität der Patienten und dadurch zu einer effizienten Ressourcennutzung²²⁴.

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis gelten in Deutschland nach wie vor als unterversorgt²³⁵. In Anbetracht dieser Gesamtsituation und der sich daraus ergebenden Schwerpunkte der Psoriasis-Forschung liegen bislang wenige evidenzbasierte Erkenntnisse zur Aut-idem-Problematik vor. Von Fachgesellschaften und Selbsthilfegruppen der Psoriasis-Patienten wurde jedoch wiederholt auf die besonderen Schwierigkeiten bei der generischen Substitution von Dermatika zur Therapie der Psoriasis hingewiesen. Offenbar ist bei dieser

234 Weitschließ W et al.: *Einfluss der Galenik auf die Therapie von Hauterkrankungen*. PZ online, 22 (2003)

235 Augustin M et al.: *Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Cross-Sectional Study in Germany*. *Dermatology*, 216, 366–372 (2008)

Indikation das Risikopotential für Veränderungen der Therapie – im Hinblick auf die Wirksamkeit aber auch das Auftreten von Nebenwirkungen – besonders relevant.

Insofern wird die Intention des G-BA, sich dieser Frage mit entsprechender Dringlichkeit zu widmen, ausdrücklich begrüßt.

Schlussfolgerungen

Auf der Basis der entsprechenden Hinweise besteht kein Zweifel, dass eine unkontrollierte Aut-idem-Substitution mit Dermatika zu einer Gefährdung des Therapieerfolges führen kann. Dabei sind Veränderungen der Wirksamkeit, aber auch der unerwünschten Effekte (u.a. durch allergische Reaktionen auf bestimmte Hilfsstoffe oder systemische Nebenwirkungen) möglich. Angesichts dieser Situation halten wir eine Aut-idem-Substitution im Interesse des Patienten für nicht akzeptabel.

Fazit

Durch die Vorgaben zur Aut-idem-Substitution wird den Besonderheiten von Dermatika nicht angemessen Rechnung getragen. Gleiches gilt für die vom G-BA als Grundlage für seine Entscheidung zur Aufnahme von Arzneimitteln in die Aut-idem-Substitutionsausschlussliste festgelegten Kriterien. Weder die wirkstoffbezogenen Eigenschaften, wie z.B. die enge therapeutische Breite, noch die Erfordernis eines Therapeutischen Drug Monitorings lassen sich unmittelbar auf wirkstoffgleiche Dermatika anwenden.

Unabhängig von diesen Kriterien ergibt sich bei den Dermatika zweifelsfrei eine relevante Substitutionsproblematik, die sich vor allem in folgenden Aspekten konkretisiert:

- Die Wirksamkeit, aber auch mögliche Nebenwirkungen werden in relevantem Ausmaß auch vom Vehikel und der galenischen Formulierung determiniert.
- Hilfsstoffe in Art, Menge und galenischer Verarbeitung bestimmen die Verfügbarkeit der Wirkstoffe, ihre Eindringtiefe in die Haut und damit den definitiven Wirkort sowie über die dort erreichte Arzneistoffkonzentration letztlich die Intensität der klinischen Effekte.
- Die spezielle Beschaffenheit der Haut – insbesondere wenn sie krankheitsbedingt verändert ist oder Hautirritation vorliegen – kann individuell erhebliche Unterschiede aufweisen und muss bei der patientenspezifischen Produktauswahl berücksichtigt werden.
- Wirkstoffgleiche Dermatika können sich daher in ihrer Wirksamkeit, aber auch in ihrem Nebenwirkungspotential erheblich unterscheiden.

Die sich aus diesen Aspekten ergebenden Schwierigkeiten im Hinblick auf eine Aut-idem-Substitution treffen praktisch auf alle Patienten mit chronischen Hauterkrankungen zu und treten somit nicht als Einzelercheinungen nur patientenindividuell auf.

Die im Rahmen dieser Stellungnahme diskutierten Besonderheiten bei Dermatika, d.h. starke Abhängigkeit der Wirksamkeit und Verträglichkeit vom Einfluss der Hilfsstoffe bzw. der galenischen Form, gelten grundsätzlich für alle dermatologischen Zubereitungen für die topische Behandlung von Hauterkrankungen.

Insofern sind die Überlegungen des G-BA, Dermatika zur Behandlung der Psoriasis in die Aut-idem-Substitutionsausschlussliste aufzunehmen, aus wissenschaftlicher Sicht zu begrüßen. Insbesondere die therapeutischen Probleme bei der Psoriasis erfordern infolge der Schwere der Erkrankung sowie ihres klinischen Verlaufs, der meist eine lebenslange Behandlung notwendig macht, eindeutig eine differenzierte Behandlung.

Der Stellungnehmer weist in der mündlichen Anhörung ergänzend darauf hin, dass in der Behandlung eine genauere Kenntnis über die Lokalisation bzw. die befallene Haut notwendig sei. Dies gelte insbesondere bei Grenzflächen Schleimhaut/Haut oder hinsichtlich Unterschieden zwischen Gesichtsporiasis, Körperpsoriasis und Kopfpsoriasis.

Darüber hinaus wird auf die z.T. nicht reversiblen Langzeitrisiken von Kortison hingewiesen, die als Folge eines Wechsels des Vehikels auftreten könnten.

Bewertung der Einwände 49-51:

Der G-BA sieht die Voraussetzungen zur Aufnahme von Dermatika in Anlage VII Teil B als nicht erfüllt an. Einige der von den Stellungnehmern angeführten Argumente sind jedoch zur Beurteilung der Austauschbarkeit wirkstoffgleicher Arzneimittel zu beachten. Verschiedene Faktoren können nach individueller Prüfung auch unabhängig vom Wirkstoff einen Austausch gegen ein wirkstoffgleiches Arzneimittel in diesen Gruppen kritisch erscheinen lassen.

Bei den Dermatika sind dies z.B. Unterschiede in der galenischen Grundlage mit Einfluss auf das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs bzw. seine Aufnahme in die Haut, unterschiedliche Wirkung der Grundlage selbst auf die erkrankte Haut oder Unverträglichkeiten von Hilfsstoffen. Diese Aspekte sind jedoch nicht abstrakt generell zu beschreiben, sondern können einen Ausschluss vom Austausch im jeweiligen Einzelfall rechtfertigen.

Im Stellungnahmeverfahren wurde vorgebracht, 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. Allein das zahlenmäßige Ausmaß der von der verordnenden Ärztin/ dem verordnenden Arzt mit einem „aut idem“-Kreuz ausgestellten Verordnungen in einem Therapiegebiet stellt die Berechtigung zum Ausschluss der Substitution in medizinisch begründeten Einzelfällen nicht per se in Frage und kann – trotz zahlenmäßiger Häufung – einer wirtschaftlichen Ordnungsweise entsprechen. Dies ist der übergeordnete regulatorische Rahmen, von dem der G-BA bei seinen Regelungen auszugehen und auf den er aufzusetzen hat. Die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V liegt jedoch nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA. Gleichwohl geht der G-BA davon aus, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben. Die im Stellungnahmeverfahren angeführten Prüfanträge sind insoweit durch den G-BA nicht bewertbar. Sie sind im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung gemäß § 106 SGB V zu prüfen und zu entscheiden.

Macht der Arzt von dem Substitutionsausschluss keinen Gebrauch, ist weiterhin zu beachten, dass Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Abgabe von Arzneimitteln eine Beratung durch die Apotheken erhalten (§ 20 ApoBetrO) und Apothekerinnen und Apotheker darüber hinaus auch gemäß § 17 Abs. 5 Satz 1 ApBetrO sonstige Bedenken („pharmazeutische Bedenken“) geltend machen können. Insbesondere im Fall der Substitution durch die Apothekerin/ den Apotheker nach Maßgabe des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V erstreckt sich die Beratungspflicht dabei auch auf gegebenenfalls zu beachtende Unterschiede in der Anwendung oder der Zusammensetzung des Arzneimittels.

3.6 Weitere Hinweise zu Wirkstoffen für eine Aufnahme in Anlage VII Teil B

3.6.1 Adrenalin-Autoinjektoren

50. Einwand:

Ärzteverband Deutscher Allergologen / Gesellschaft Pädiatrische Allergologie

Es handelt sich um derzeit austauschbare Arzneimittel mit dem Wirkstoff Epinephrin in der Darreichungsform „Injektionslösung“. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA sind Arzneimittel zur intravasalen Anwendung im Regelfall nicht Gegenstand einer Regelung nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V. Bei den Adrenalin-Autoinjektoren handelt es sich um eine intramuskuläre Anwendung, hinsichtlich der Bioverfügbarkeit sind aber auch hier kaum klinisch relevante Unterschiede anzunehmen. Im Einklang mit den Ausführungen zum Beschluss zur Verfahrensordnung vom 18. Dezember 2014 kann sich der G-BA bei Bedarf jedoch mit besonderen Applikationsformen von Wirkstoffen (bzw. in Analogie mit intramuskulären Formen) hinsichtlich des Ausschlusses von der Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel befassen und diese gegebenenfalls zum Gegenstand einer Regelung nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V machen. Wir sehen eine solche Abweichung vom Regelfall hier geboten.

Hintergrund ist, dass Studien eine komplette Karenz auslösender Allergene kaum möglich erscheinen lassen. In einer britischen Studie zur Nahrungsmittel-Anaphylaxie wussten zwei Drittel der Patienten von Ihrer Nahrungsmittelallergie und dem auslösenden Nahrungsmittel – mehr als der Hälfte der Patienten war jedoch unbekannt, dass das eingenommene Nahrungsmittel das Allergen auch tatsächlich enthielt. Bei tödlichen Nahrungsmittel-Anaphylaxien traten die meisten allergischen Reaktionen zu Hause auf und nur wenige waren einer direkten medizinischen Versorgung zugänglich. Weil das mittlere Zeitintervall vom Kontakt zum Auslöser bis zum Tod bei Nahrungsmittelallergie bei etwa 30 Minuten, bei Insektengiftallergie bei etwa 15 Minuten und bei Arzneimittel-Anaphylaxie bei etwa 5 Minuten lag, ist eine sofortige Selbsttherapie des Patienten anzustreben. Leider besteht eine wesentliche Sicherheitslücke in dem fehlenden Verständnis der Patienten bezüglich der korrekten Anwendung ihrer Notfallmedikation und dem fehlenden Vermögen zur adäquaten Anwendung des Autoinjektors²³⁶.

Um Anaphylaxie-Patienten zukünftig besser zu schützen, hat die Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Edukation (AGATE) ein Schulungsprogramm entwickelt für Patienten mit Anaphylaxie sowie Angehörige von Kindern und Jugendlichen, die eine Anaphylaxie erlitten haben.

Dieses Schulungsprogramm soll den Betroffenen den Umgang mit dieser dramatischen Situation erleichtern und die korrekte Anwendung der Notfalltherapie einüben und Informationen über die zukünftige Karenz der Auslöser vermitteln.

Derartige Wissensvermittlung ist enorm zeitaufwendig und muss so exakt wie möglich erfolgen. Insbesondere hinsichtlich der Adrenalin-Autoinjektoren könnte eine Fehlanwendung bei Fortschreiten der Anaphylaxie tödlich sein²³⁶.

Die verfügbaren Autoinjektoren unterscheiden sich erheblich in ihrer Anwendung. Es ist daher Standard, dass kein Adrenalin-Autoinjektor ohne eine speziell auf dieses Präparat zuge-

236 Klimek L et al. für das ExpertenForum Anaphylaxie. Aut-idem für Adrenalin-Autoinjektoren ? Eine Gefährdung der Patienten muss vermieden werden. AllergoJournal 2015

schnittene Anwendungsschulung verordnet wird. Diese Schulung beinhaltet auch die praktische Anwendung und Einübung der Handhabung des individuellen Autoinjektors an Trainingsmodellen²³⁶.

Wie aufwendig derartige Schulungen sind, mag verdeutlichen, dass das AGATE-Anaphylaxie-Schulungsprogramm ein zweitägiges Curriculum bearbeitet, welches in ein- bis zweiwöchigem Abstand mit jeweils dreistündigen Unterrichtseinheiten abgeleistet wird. Zum Inhalt gehören die Vermittlung von Allgemeinwissen zu der Symptomatik, von Mechanismen und Auslösern einer Anaphylaxie sowie der Wirkungsweise der im Notfallset enthaltenen Medikamente inklusive der praktischen Anwendung des Notfallsets mit Trainings-Autoinjektoren, welches demonstriert, selbst eingeübt und in Rollenspielen analysiert und ggfls. korrigiert wird.

Dieser enorme Aufwand wird durch den aut-idem Austausch ggfls. ad absurdum geführt oder sogar ins Gegenteil verkehrt, insofern ein Patient die Anwendung „seines Autoinjektors“ eingeübt hat und ihm nicht bewusst ist, dass das Austauschsystem anders funktioniert und er hierdurch Schaden erleidet²³⁶.

Wir fordern daher den G-BA auf, die Adrenalin-Autoinjektoren zum Gegenstand einer Regelung nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V zu machen.

51. Einwand:

DGAKI

[...] Die unsachgemäße Anwendung eines Autoinjektors kann nicht nur durch eine Verzögerung der Applikation den Schweregrad und Verlauf einer anaphylaktischen Reaktion negativ beeinflussen, sondern auch durch Fehlinjektionen, beispielsweise in den Finger, schwerwiegende unerwünschte Folgen haben²³⁷.

In Deutschland werden die Autoinjektoren nach initialer Verordnung durch einen allergologischen Facharzt durch Allgemeinmediziner und Hausärzte weiter verordnet. Wir sehen hierdurch eine erhebliche Gefährdung der Patienten, da durch einen Aut-idem-Austausch für Patienten mit schweren allergischen Reaktionen ein erhebliches Gefährdungspotential durch die unterschiedliche Anwendung der verschiedenen Autoinjektoren einerseits beziehungsweise fehlende produktspezifische Schulungsmaßnahmen entsteht.

Bewertung:

Bei den Adrenalin-Autoinjektoren handelt es sich um Systeme, die auf Basis ihrer Zulassung so ausgestaltet sein müssen, dass sie im Notfall verlässlich eingesetzt werden können, falls erforderlich auch von einer anderen Person. Anhand der Fachinformationen lassen sich keine wesentlichen Unterschiede in der Anwendung feststellen, die eine Aufnahme in die Anlage VII Teil B rechtfertigen würden. Es steht außer Frage, dass die Patientinnen und Patienten generell zum korrekten Umgang mit den Injektoren geschult werden müssen. Bestehende Anwendungsprobleme können aber nicht per se durch eine Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste vermieden werden, sondern unter anderem über bessere, klar verständliche Informationen zu den Produkten. Zu berücksichtigen ist dabei auch, dass die Zeiträume zwischen den Anwendungen unter Umständen vergleichsweise lang sein können, so dass auch aus diesem Grund eine hinreichende Befassung mit dem Injektor erforderlich ist.

237 Mathez C, Favrat B, Staeger P. Managementoptions for accidental injection of epinephrine from an autoinjector: a case report. J Med Gase Rep. 2009;3:7268.

Hinzuweisen ist auf die Regelung in § 40 Abs. 3 AM-RL hinsichtlich einer Nichtabgabe wirkstoffgleicher Arzneimittel durch Apothekerinnen und Apotheker bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung.

3.6.2 mTOR-Inhibitoren

52. Einwand:

DTG

[...] Die europäische Gesellschaft für Organtransplantation (European Society for Organ Transplantation, ESOT) steht einer generellen Austauschbarkeit von Immunsuppressiva nach Organtransplantation kritisch gegenüber. Allenfalls dürfe ein Austausch durch den Transplantationsmediziner initiiert werden und müsse unter Kontrolle der Blutspiegel erfolgen. Wiederholte Substitutionen, also von Generikum zu Generikum, sollten unterbleiben. Auch sollte ein Generikum grundsätzlich nur gewählt werden, wenn es den neuen Leitlinien der EMA zu den engeren Bioäquivalenzgrenzen gerecht wird. Dies gilt ohne Einschränkung für Calcineurin-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und Mycophenolsäure-Präparate²³⁸.

Die Bioverfügbarkeit von Sirolimus und Everolimus ist niedrig und variiert stark von Patient zu Patient²³⁹. Aber auch bei ein und demselben Patienten kann die Bioverfügbarkeit um rund 30 % (Everolimus) bis 60 % (Sirolimus) schwanken²⁴⁰. Beide Substanzen zeigen kaum Korrelation von Dosis und systemischer Verfügbarkeit (AUC), dafür aber eine Korrelation von Talspiegel und Gesamtverfügbarkeit²³⁹. Die eingenommene Dosis reicht zur Beurteilung der Angemessenheit der Dosierung also nicht aus. Eine Talspiegelmessung ist dazu erforderlich. Basierend auf einer Expositions-Wirksamkeits- und einer Expositions-Sicherheitsanalyse wurde für Everolimus ein Vollblut-Talspiegel von mindestens 3 ng/ml als erforderlich gesehen (Fachinformation Certican, 2013). Niedrigere Spiegel führen zu höheren Abstoßungsraten und häufigerem Verlust des transplantierten Organs²⁴⁰. Die empfohlene Obergrenze liegt bei 8 ng/ml (Fachinformation Certican, 2013).

Für Sirolimus wird ein Vollblut-Talspiegel im Bereich von 4 bis 12 ng/ml bei Kombination mit Ciclosporin empfohlen. Wird Ciclosporin abgesetzt, liegt die Empfehlung bei 12 bis 20 ng/ml (Fachinformation Rapamune, 2013). Die hohe Variabilität der Bioverfügbarkeit bedingt eine routinemäßige Überwachung der therapeutischen Blutspiegel, wie sie folglich auch durch die Fachinformationen zu Everolimus und Sirolimus empfohlen wird. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren, bei einem Wechsel zu einer anderen Darreichungsform und bei deutlicher Änderung der Ciclosporin-Dosierung. Kontrollmessungen der Blutspiegel sollten alle vier bis fünf Tage durchgeführt werden, bis zwei aufeinanderfolgende Werte konstante Blutspiegel bestätigen. Diese eng gefassten Vorgaben aus den Fachinfor-

238 van Gelder T, Substitution EACoG. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int.* 2011;24(12):1135-41

239 Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;1-16.

240 Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol.* 2014;31(1):22-32.

mationen unterstreichen die Sensibilität, die bei jeglicher Umstellung in der Behandlung mit mTOR-Inhibitoren anzubringen ist.

Ein Austausch durch ein Generikum, womöglich ohne den behandelnden Transplantationsmediziner in Kenntnis zu setzen und damit letztlich ohne Kontrolle der Blutspiegel während der Umstellungsphase, entspricht somit nicht den Empfehlungen der Fachinformation. Nur allzu leicht kann dies Wirkspiegel außerhalb des sicheren Bereiches zur Folge haben.

Auch wenn Schwankungen innerhalb der erlaubten Bioäquivalenzgrenzen für Generika liegen, können diese bei Substanzen mit enger therapeutischer Breite schnell zu Unter- bzw. Überdosierung führen. Für Patienten, die mit mTOR-Inhibitoren zur Abstoßungsprophylaxe nach Organtransplantation behandelt werden, hätte beides enorme Auswirkungen. Eine Unterdosierung birgt das Risiko von akuten Abstoßungsreaktionen, chronischer Abstoßung oder Transplantatverlust. Vor dem Hintergrund des Organmangels und der langen Warteliste für erneute Transplantationen ist dieses Szenario für Patienten nicht tolerierbar und birgt mitunter ein fatales Risiko. Überdosierungen sind vor dem Hintergrund starker Nebenwirkungen, insbesondere auch dem Infektionsrisiko ebenso nicht akzeptabel.

Wirksamkeit und Verträglichkeit der mTOR-Inhibitoren sind an einen engen therapeutischen Bereich gebunden. Eine generische Substitution birgt dabei ein immenses Risiko, diesen Bereich zu verlassen und damit Transplantatabstoßungen bzw. Toxizitäten hervorzurufen. Beide Substanzen aus dieser Klasse, Sirolimus und Everolimus, sollten zur Wahrung der Patientensicherheit von der Substituierbarkeit ausgeschlossen werden.

Bewertung:

Sowohl zu Sirolimus als auch zu Everolimus sind derzeit keine austauschbaren Arzneimittel verfügbar.

Gemäß 4. Kapitel § 52 Abs. 4 VerfO werden grundsätzlich nur solche Arzneimittel von der Ersetzung ausgeschlossen, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind.

Grundsätzlich prüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unter Berücksichtigung seiner Beobachtungspflicht erst mit Marktverfügbarkeit austauschbarer Arzneimittel unter Heranziehung der jeweiligen Fachinformationen, ob die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B erfüllt sind. Vor Marktverfügbarkeit entsprechender Präparate kann der G-BA nicht abschließend bewerten, ob Arzneimittel nach den Kriterien des § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V gegen preisgünstigere, wirkstoffgleiche Arzneimittel zu ersetzen sind und insofern ggf. ein Regelungsbedarf bestünde.

53. Einwand:

Novartis

Everolimus

Es ist Novartis bekannt, dass Everolimus i.S.d. § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V derzeit noch nicht ersetzbar ist und damit nach § 52 Absatz 4 VerfO G-BA noch nicht in Anlage VII Teil B aufgenommen werden kann. Dennoch möchte sich Novartis bereits im aktuellen Stimmungsverfahren grundsätzlich und insbesondere am Beispiel des Wirkstoffs Everolimus (Certican®) zum Sachverhalt äußern, dass ein Wirkstoff mit enger therapeutischer Breite erst dann in Anlage VII Teil B aufgenommen werden kann, *nachdem* er gem. § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar wurde. Dies kann die Patientensicherheit beeinträchtigen; und zwar dann, wenn es in der Übergangsphase (ab dem Zeitpunkt, an dem der Wirkstoff ersetzbar wurde bis zur Aufnahme in Anlage VII Teil B) zu einem Austausch kommt.

Daher möchten wir anregen, sich zeitnah mit dem Wirkstoff Everolimus zu befassen und die Entscheidung nicht bis zu dem Zeitpunkt anstehen zu lassen, wenn Everolimus gem. § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar wird.

Immunsuppressive Medikamente mit NTI (narrow therapeutic index) Status

Ciclosporin und Tacrolimus wurden bereits vom G-BA in Anlage VII Teil B der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen. Für Tacrolimus wurden von der *Efficacy Working Party (EWP)* und *Pharmacokinetics Working Party (PKWP)* der EMA Kern-Aspekte als ausschlaggebend zur NTID-Listung identifiziert: [...]

Klinische Erkenntnisse zur Klassifizierung von Everolimus als NTI-Arzneimittel

[...] In medizinischen Fachkreisen wird Everolimus als ein Medikament angesehen, bei dessen Anwendung regelmäßige Blutspiegelkontrollen am Patienten erforderlich sind, um eine adäquate Immunsuppression in der Transplantationsnachsorge gewährleisten zu können^{241 242}. Der eng definierte Wirkspiegel von Everolimus in der Indikation als Immunsuppressivum liegt im Bereich von 3 bis 8 ng/ml (Fachinformation Certican). Ferner schreibt die Fachinformation gemäß Zulassungstext vor, die Behandlung mit Everolimus darf „nur von Ärzten mit Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantationen eingeleitet und fortgeführt werden, die auch Vollblutspiegel-Bestimmungen von Everolimus (Certican®) veranlassen können“.

Everolimus wurde mit der Intention entwickelt, einen Wirkstoff mit einer Halbwertszeit zu erhalten, der einerseits ein rasches Erreichen von ausreichenden Wirkspiegeln erlaubt, um das Risiko akuter Abstoßungsreaktionen zu minimieren und andererseits auch eine rasche Reduktion der Exposition ermöglicht, um das Auftreten unerwünschter Ereignisse zu vermeiden^{241 242 243}.

Klinisches Entwicklungsprogramm von Everolimus (Certican®) zur Etablierung des therapeutischen Index

[...] Allein an Größe und Dauer des Entwicklungsprogramms (9-Phase-III-Studien) zeigt sich die diffizile Herausforderung und schließlich die darin geleistete exakte Identifizierung eines optimalen und adäquaten Blutspiegelbereichs und insbesondere der Erfordernisse zur weiterhin dauerhaften Einhaltung des adäquaten Blutspiegelbereichs [...]^{244 245 246 247}.

241 Mabasa VH; Ensom MH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit*; Oct;27(5); 666-76 / 2005/

242 Klawitter J; Nashan B; Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. *Expert Opin Drug Saf*; Apr 26:1-16 / 2015/

243 Kirchner GI; Meier-Wiedenbach I; Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet*; 43(2); 83-95 / 2004/

244 Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*; 2:9-21 / 2009/

245 Klintmalm GB; Nashan B. The Role of mTOR Inhibitors in Liver Transplantation: Reviewing the Evidence. *J Transplant*; 2014:845438. doi: 10.1155/2014/845438. Epub 2014 Feb 25. / 2014/

246 Ganschow R; Pollok JM; Jankofsky M; Junge G. The role of everolimus in liver transplantation. *Clin Exp Gastroenterol*; 2014 Sep 2;7:329-43. doi: 10.2147/CEG.S41780. eCollection / 2014/

247 Hirt SW; Bara C; Barten MJ; Deuse T; Doesch AO; Kaczmarek I; Schulz U; Stypmann J; Haneya A; Lehmkuhl HB. Everolimus in heart transplantation: an update. *J Transplant*; 2013:683964. doi: 10.1155/2013/683964. Epub 2013 Dec 5. / 2013/

Everolimus ist wie Tacrolimus und Ciclosporin ein Medikament, das eine Patienten-individuelle Titration der Dosis erfordert, um schließlich die kritische und notwendige Balance zwischen maximaler Wirksamkeit und zugleich so gering wie möglich zu haltender Toxizität zu gewährleisten, insbesondere da viele Nebenwirkungen eine Dosisabhängigkeit zeigen. Eine enge Überwachung des Blutspiegels wird laut der Zulassung gefordert und ist somit Teil der Fachinformation. Die Folgen einer Über- oder Unterdosierung von Everolimus einschließlich der Morbidität / Mortalität, die mit einem Transplantatverlust assoziiert ist, sind von äußerster klinischer Wichtigkeit und können das Patienten-Gesamtüberleben deutlich beeinflussen. Everolimus-Talspiegel unterhalb von 3 ng/ml sind mit einer erhöhten Rate an Biopsie-gesicherten akuten Abstoßungen sowie chronischer Abstoßung und potentielltem Transplantatverlust und/oder Tod assoziiert. Die Über-Immunsuppression, die aus Blutspiegeln resultieren kann, die oberhalb von 8 ng/ml liegen, ist mit einem erhöhten Risiko von Everolimus-assoziierten Nebenwirkungen behaftet, wie Infektionen, Myelosuppression/Anämie, Ödeme und Wundheilungsstörungen sowie Nephrotoxizität (insbesondere unter zeitgleicher Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren).

Ein Erreichen des therapeutisch vorgegebenen Blutspiegels unterliegt hierbei einer hohen - interindividuellen Variabilität, die nicht nur durch allgemeine pharmakokinetische Parameter bestimmt wird, sondern auch durch pharmakogenetische Aspekte beeinflusst werden kann, sowie insbesondere in hohem Maße durch die individuellen Begleitmedikationen von organ-transplantierten Patienten. Hierbei spielen vor allem die hepatischen Abbau- und Stoffwechselprozesse über die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP3A) eine wesentliche Rolle, da diese zusätzlich durch die Begleitmedikation induziert oder inhibiert werden können²⁴⁸. Identische Dosierungen führen somit bei unterschiedlichen Patienten gegebenenfalls zu unterschiedlich hohen Wirkspiegeln und es bedarf großer medizinischer Erfahrung, einen Patienten adäquat einzustellen^{242 243 248}. Bei Leberfunktionsstörungen, während einer begleitenden Medikation mit starken CYP3A4-Induktoren und/oder -Inhibitoren, bei einem Wechsel zu einer anderen Darreichungsform und/oder wenn die Ciclosporin-Dosis deutlich reduziert wird, ist es besonders wichtig, die Everolimus-Blutspiegel zu überwachen. Im Idealfall sollten Dosisanpassungen von Everolimus auf Talblutspiegelbestimmungen basieren, die > 4-5 Tage nach der letzten Dosisanpassung erfolgten (Fachinformation Certican).

Wirksamkeit und Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Blutspiegel

Alle im Folgenden dargelegten Evidenzen entstammen prospektiv randomisierten, kontrollierten multizentrischen Studien:

Shihab et al.²⁴⁹ zeigten in einer post-hoc-Analyse einer großen, internationalen, prospektiv randomisierten, multizentrischen Zulassungsstudie mit 833 de-novo-Nierentransplantat-Empfängern²⁵⁰, dass die höchste Inzidenz der relevanten Wirksamkeitseindpunkte, nämlich tBPARs (*treated biopsy-proven acute rejections = behandlungsbedürftige, Biopsie-gesicherte akute Abstoßungsreaktionen*) und Transplantatverlust bis zum Monat 12 in jenem Patientenkollektiv auftrat, welches einen Everolimus-Blutspiegel von <3 ng/ml hatte, also unterhalb des empfohlenen therapeutischen Fensters lag. Die Inzidenz von tBPARs in diesen Patien-

248 Kovarik JM, Beyer D, Schmouder RL. Everolimus drug interactions: application of a classification system for clinical decision making. *Biopharm Drug Dispos*; Dec;27(9); 421-6 / 2006/

249 Shihab FS; Cibrik D; Chan L; Kim YS; Carmellini M; Walker R; Zibari G; Pattison J; Cornu-Artis C; Wang Z; Tedesco-Silva H Jr. Association of clinical events with everolimus exposure in kidney transplant patients receiving reduced cyclosporine. *Clin Transplant*; Mar-Apr;27(2):217-26. doi: 10.1111/ctr.12045. Epub 2012 Dec 12 / 2013/

250 Tedesco Silva H Jr; Cibrik D; Johnston T; Lackova E; Mange K; Panis C; Walker R; Wang Z; Zibari G; Kim YS. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*; Jun;10(6):1401-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03129.x. Epub 2010 Apr 28 / 2010/

ten mit Blutspiegeln < 3ng/ml lag zu Monat 12 bei 36,4 % wohingegen der Gesamtdurchschnitt aller anderen Patienten, die höhere Blutspiegel aufwiesen, bei 9,1-15,3 % lag – je nach Blutspiegel-Analyse-Stratum. Die Inzidenz der Transplantatverluste zu Monat 12 lag bei den Patienten mit Blutspiegeln < 3 ng/ml bei 28,6 % und damit wesentlich höher als in Patienten mit höheren Wirkspiegeln (0,9-5,0 %) - je nach Blutspiegel-Analyse-Stratum. Patienten, die adäquate, höhere Everolimus-Blutspiegel aufwiesen, zeigten also ein deutlich besseres Resultat hinsichtlich der Organprotektion. Die Inzidenzen eines Organverlustes über 2 Jahre war gleich innerhalb des Patientenkollektivs, die Everolimus Blutspiegel von 3–12 ng/ml aufwiesen; sobald jedoch der Blutspiegel unterhalb der vorgeschriebenen 3 ng/ml lag, war die Inzidenz von Transplantatverlusten stark erhöht (28,6 % zu Monat 12, 42,1 % zu Monat 24). Demgegenüber ist jedoch auch eine erhöhte Mortalitätsrate zu stellen, die in jenen Patienten beobachtet wurde, die einen Everolimus-Blutspiegel von ≥ 12 ng/ml aufwiesen (Mortalität 10,0 % gegenüber 1,7– 5,6 % bei niedrigeren Konzentrationsspannen) und damit außerhalb des nachgewiesenen therapeutischen Fensters lagen. Hinsichtlich der Nebenwirkungen stellten die Autoren fest, dass die geringste Rate an Nierenversagen, Wundheilungsstörungen, peripheren Ödemen, neu aufgetretenem Diabetes mellitus nach Transplantation, Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie bei den Patientenkollektiven mit Everolimus-Blutspiegeln von 3–8 ng/ml und Ciclosporin < 100 ng/ml beobachtet wurden. Zur Proteinurie kam es am häufigsten bei Patienten, die entweder extrem niedrige oder extrem hohe Everolimus-Blutspiegel aufwiesen. Die Autoren schließen damit, dass eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen der Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus und dessen Blutspiegel besteht, dass das Risiko von tPARs ab Blutspiegeln > 3ng/ml reduziert und zur Einhaltung des therapeutischen Fensters eine Blutspiegelüberwachung erforderlich sei^{249 250}. Kovarik et al. charakterisierten 2003 mittels einer Median-Effekt-Analyse die Expositions-Wirkungs-Beziehung von Everolimus in herztransplantierten Patienten und zeigten, dass die Everolimus-Talspiegel einen signifikanten Einfluss darauf hatten, dass Patienten frei von Abstoßungsepisoden blieben: als unterer Grenzwert für eine ausreichende Wirksamkeit wurde hierbei ebenfalls 3 ng/ml ermittelt. Die Inzidenz von Toxizität und Nebenwirkungen wie Thrombozytopenie wiesen ebenfalls ein signifikantes Abhängigkeitsverhältnis zur minimalen Plasmakonzentration auf²⁵¹.

In einer großen prospektiv randomisierten, multizentrischen, internationalen Studie (A2310) wurde die Rekrutierung in den Everolimus Arm mit der höheren Dosierung von 3 mg/ Tag (und daraus resultierenden Blutspiegeln von 6-12 ng/ml) vorzeitig gestoppt, da dort vermehrt frühzeitige Todesfälle auftraten. Eine post hoc Analyse zeigte außerdem, dass in einem bestimmten Risikokollektiv der Studie vermehrt Todesfälle auftraten, die einem erhöhten Infektionsrisiko in Folge von Überimmunsuppression durch zu hohe Wirkspiegel kombiniert mit einer bestimmten Induktionstherapie zuzurechnen waren^{247 252}.

Starling et al. zeigten 2004 mittels Expositions-Wirkungs-Modellierung (Hazard Ratio Analyse mit Expositions-Stratifizierung) der Zulassungsdaten von 634 herztransplantierten Patienten (multizentrische, prospektiv randomisierte 12-monatige Phase III Studie (B253: Eisen et al. 2003)), dass das Risiko eine BPAR zu erleiden wesentlich niedriger war, wenn der Everolimus-Talspiegel (Cmin) ≥ 3 ng/ml war. Patienten mit einer durchschnittlichen Everolimus-Blutkonzentration von < 3 ng/ml wiesen BPAR Raten von 44 % auf, wohingegen

251 Kovarik JM; Eisen H; Dorent R; Mancini D; Vigano M; Rouilly M; Hsu CH; Rordorf C. Everolimus in de novo cardiac transplantation: pharmacokinetics, therapeutic range, and influence on cyclosporine exposure. J Heart Lung Transplant; Oct;22(10); 1117-25 / 2003/

252 Eisen HJ; Kobashigawa J; Starling RC; Pauly DF; Kfoury A; Ross H; Wang SS; Cantin B; Van Bakel A; Ewald G; Hirt S; Lehmkuhl H; Keogh A; Rinaldi M; Potena L; Zuckermann A; Dong G; Cornu-Artis C; Lopez P. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. Am J Transplant; 2013 May;13(5); 1203-16. doi: 10.1111/ajt.12181. Epub 2013 Feb 22 / 2013/

Patienten mit einem Everolimus-C_{min} Blutspiegel von 3–8 ng/ml oder ≥ 8 ng/ml lediglich BPAR Raten von 24 % bzw. 17 % aufwiesen. Des Weiteren zeigten sie, dass das BPAR Risiko 2,5-fach höher ist, wenn Patienten einen Everolimus-Blutspiegel von < 3 ng/ml aufwiesen, im Vergleich zu solchen, die eine C_{min} von 3–8 ng/ml einhielten. Mit einer Expositions-Safety-Analyse zeigten Starling et al., dass Leukopenie, Hypertriglyzeridämie und Hypercholesterinämie sowie Thrombozytopenie vermehrt in den Patienten-Analyse-Strata mit höheren Blutspiegeln auftraten. Die Autoren schließen, basierend auf einer prognostischen TDM Simulation, dass ein therapeutisches Blutspiegel-Monitoring den Benefit von Everolimus in herztransplantierten Patienten durch die Optimierung der Wirksamkeit und Reduktion von Medikamenten-bezogenen Nebenwirkungen maximieren würde²⁵³. Diese Ergebnisse wurden mehrfach bestätigt²⁴⁷.

Auch in der Lebertransplantation fanden die oben dargestellten Daten zu Dosis-Wirksamkeits-Beziehungen ihre Gültigkeit^{246 254 255 256}.

Darüber hinaus bestätigen zahlreiche Publikationen der letzten Jahre aus dem klinischen Alltag sowie Übersichtsarbeiten von Experten die essentielle Bedeutung einer Einhaltung des vorgeschriebenen therapeutischen Fensters^{241 242 257}.

Klawitter et al. fassen in ihrer Übersichtsarbeit hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften zusammen, dass Everolimus zwar eine enge Korrelation zwischen der Exposition (gemessen an der AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und dem Blutspiegel aufweist, jedoch eine sehr geringe Korrelation zwischen Dosis und systemischer Verteilung, sowie darüber hinaus eine hohe interindividuelle Variabilität vorliegt. Sie schließen, dass Everolimus (wie auch Sirolimus) einen engen therapeutischen Index aufweist und die Notwendigkeit von individuellen Dosis-Anpassungen sowie von therapeutischem Blutspiegel-Monitoring zu beachten seien, um die jeweiligen klinisch definierten Zielbereiche zu erreichen²⁴².

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 52.

Unbenommen davon ist eine rechtzeitige Befassung des G-BA mit neuen Sachverhalten über diese Verfahrensweise nicht ausgeschlossen.

253 Starling RC; Hare JM; Hauptman P; McCurry KR; Mayer HW; Kovarik JM; Schmidli H. Therapeutic drug monitoring for everolimus in heart transplant recipients based on exposure-effect modeling. *Am J Transplant* ; Dec;4(12); 2126-31. / 2004/

254 De Simone P ; Nevens F ; De Carlis L ; Metselaar HJ ; Beckebaum S ; Saliba F ; Jonas S ; Sudan D ; Fung J ; Fischer L ; Duvoux C ; Chavin KD ; Koneru B ; Huang MA ; Chapman WC ; Foltys D ; Witte S ; Jiang H ; Hexham JM ; Junge G ; H2304 Study Group. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*; Nov;12(11); 3008-20. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x. Epub 2012 Aug 6 / 2012/

255 Trotter JF; Lizardo-Sanchez L. Everolimus in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* ; Dec;19(6) ; 578-82. doi: 10.1097/MOT.000000000000127 / 2014/

256 Dumortier T; Looby M; Luttringer O; Heimann G; Klupp J; Junge G; Witte S; VanValen R ; Stanski D. Estimating the contribution of everolimus to immunosuppressive efficacy when combined with tacrolimus in liver transplantation: a model-based approach. *Clin Pharmacol Ther*; Apr;97(4); 411-8. doi: 10.1002/cpt.63. Epub 2015 Feb 6. / 2015/

257 Shihab F; Christians U; Smith L; Wellen JR; Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol*; Jun;31(1):22-32. doi: 10.1016/j.trim.2014.05.002. Epub 2014 May 24. / 2014/

Konkrete und belastbare Angaben zu einem Markteintritt betreffender Arzneimittel mit dem Wirkstoff Everolimus werden vom Stellungnehmer nicht vorgetragen.

3.6.3 Kombination Levodopa plus Carbidopa plus Entacapon

54. Einwand:

Orion

(verfristet eingegangen)

Die Orion Pharma GmbH stellt den Antrag, die Medikamente mit der Wirkstoffkombination Levodopa + Carbidopa + Entacapon (LCE) in die Substitutionsausschlussliste aufzunehmen.

Medizinischer Hintergrund und therapeutische Situation

[...]

Im Verlauf der Langzeitbehandlung kommt es zu motorischen und anderen Komplikationen, deren Auftreten individuell sehr unterschiedlich und nicht vorhersehbar sind. Eine exakte auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Dosierung ist unumgänglich, da ein „zuviel“ an doperminerger Stimulation zu Dyskinesien (unwillkürliche Bewegungen) und ein „zuwenig“ zu wearing-off-Akinesien (Bewegungseinschränkungen bis hin zur völligen Unbeweglichkeit) führt. Je weiter die Erkrankung fortschreitet, desto enger wird das therapeutische Fenster, desto weniger toleriert der Patient Abweichungen in der Dosierung. Insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind daher gleichmäßige Wirkspiegel und das genaue Einhalten einmal gefundener medikamentöser Einnahmepläne von herausragender Bedeutung.

[...] Da der Verlust der Dopamin-produzierenden Zellen im Gehirn weitergeht, nimmt die Wirkung der Medikamente mit der Zeit ab und es kommt zu sogenannten Wirkungsfluktuationen.[...] Die Entstehung, Akzentuierung und Aufrechterhaltung von Wirkungsfluktuationen ist eng an die Dauer und Höhe der Dosis der Einnahme von Levodopa²⁵⁸, an den individuellen Response auf Levodopa²⁵⁹ und das Körpergewicht²⁶⁰ gekoppelt. Als wesentlich ursächlich für Wirkungsfluktuationen wird die im Krankheitsverlauf zunehmend abnehmende Zwischenspeicherfähigkeit des Gehirns für die extern als Medikament in Form von Levodopa zugeführte und im Gehirn in Dopamin umgewandelte Therapie angesehen. Hierdurch wird nicht mehr, wie physiologisch erwünscht wäre, das Dopamin im Gehirn gleichmäßig und in Pulsen ausschließlich bedarfsgerecht abgegeben, sondern die durch die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Levodopas bedingte Eigenschaft wirkt sich unmittelbar auf die Dopaminfreisetzung und Rezeptorstimulation im Gehirn aus.[...]

Ebenso treten durch eine unzuverlässig lange oder nicht bzw. zu spät einsetzende Wirkung der Medikation in vergleichbarer Häufigkeit nicht-motorische Wirkungsfluktuationen auf, die sich als depressive Stimmung, kognitive Störung, Speichelfluss, Schmerzen, Antriebsarmut, Halluzinationen oder Angst äußern können. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien haben je nach Auswahl der nicht-motorischen Störung im Krankheitsstadium H & Y 3 50% bis 80%, im

258 Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 2004; 351(24):2498-2508.

259 Schrag A, Ben Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. BMJ 2000; 321(7252), 21-22.

260 Sharma JC, Ross IN, Rascol O et al. Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: the significance of levodopa dose per kilogram body weight. Eur J Neurol 2008; 15(5):493-496.

Stadium H & Y 4/5 65% bis 90% der Patienten eine solche Störung²⁶¹. Bei Fluktuationen sind End-of-Dose kognitive Störungen mit 70-95% sehr häufig und können unabhängig von motorischen Fluktuationen auftreten²⁶².

[...]

Begründung des Substitutionsausschlusses

Die Kombination LCE ist ausschließlich bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium indiziert, bei denen das „therapeutische Fenster“ bereits deutlich kleiner ist und sich immer weiter verringert. Daher treten motorische Komplikationen in Form von wearing-off-Phänomenen und/oder Dyskinesien sowie nicht motorische Probleme (u. a. kognitive Störungen, Schmerzen, Halluzinationen, Angstzustände) auf, die mit Levodopa allein nicht mehr ausreichend stabilisiert werden können. Aufgrund des engen Einsatzbereichs zur Steuerung des Plasmaspiegels innerhalb eines schmalen therapeutischen Fensters ist LCE ein Medikament mit geringer therapeutischer Breite; eine Unter- oder Überdosierung bewirkt eine Verschärfung der Krankheitssymptome.

[...]

Das therapeutische Fenster zwischen zu wenig und zu viel L-Dopa ist bei jedem Patienten anders. Ein- bzw. Umstellung auf LCE-Medikamente erfordert daher eine auf den einzelnen Patienten ausgerichtete sorgfältige Titration und dauerhaft fein dosierte Therapie.[...]

Die besondere Schwierigkeit bei der Therapie mit LCE bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit enger werdendem therapeutischen Fenster wird noch erhöht durch die Tatsache, dass die Reaktion der Patienten auf die einzelnen Medikamente interindividuell sehr unterschiedlich ist.[...] (Siehe hierzu auch die Fachinformation von Stalevo: „Die optimale Dosierung muss mittels vorsichtiger Titration von Levodopa ermittelt werden.“)

[...]

Für die Behandlung von Parkinson-Patienten mit enger werdendem therapeutischen Fenster sollten die verfügbaren LCE-Medikamente mit jeweils gleicher Stärke in ihrer Wirkung und Verträglichkeit gleich sein, damit bei einem Wechsel des Produkts keine Gefahr von Unter- oder Überschreitungen der angepassten Wirkstärke besteht und keine Komplikationen auftreten. Diese Wirkungsgleichheit ist jedoch im Rahmen der geltenden EU-Zulassungsvorschriften für Generika nicht sichergestellt. Generika müssen nur an relativ wenigen (mindestens 12) und nur an gesunden Probanden getestet werden. Für die Annahme der Bioäquivalenz zwischen Original und Generikum reichen zudem wenige Messgrößen aus. Theoretisch können bei einem Wechsel zwischen zwei unterschiedlichen, gleichermaßen als bioäquivalent zugelassenen Generika Wirkungsschwankungen bis zu 56% auftreten. Praktisch stellen bereits 25% Abweichung der Wirkungsstärke nach oben bei den LCE-Präparaten, die 100 oder mehr mg Levodopa enthalten (das sind drei Viertel aller LCE-Verordnungen) einen nicht gewollten Sprung in die nächsthöhere Dosisstärke dar. In der klinischen Praxis ist dies angesichts der möglichen motorischen und nicht-motorischen Beeinträchtigungen der Patienten nicht akzeptabel.

[...]

Bei speziellen Medikamenten (z. B. mit enger therapeutischer Breite), bei bestimmten Patientengruppen (z. B. Ältere) oder bei bestimmten Krankheiten (z. B. Epilepsie oder auch Par-

261 Barone P, Antonini A, Colosimo C et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(11):1641-1649

262 Witjas 2002: Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59(3):408-413

kinson²⁶³) bleiben Unsicherheiten, die man durch genauere Tests und Studien vor der Zulassung, durch systematische Beobachtung nach der Zulassung oder auch durch Empfehlungen oder Vorschriften gegen den Austausch zwischen Original und Generika bzw. umgekehrt ausschalten sollte²⁶⁴. Auch die Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft fordert in den „Grundsätzen für die generische Substitution“ einen Präparatewechsel zu vermeiden sowohl „bei Stoffen mit enger therapeutischer Breite“ als auch „bei Indikationen, die eine besonders gute Einstellung der Patienten und eine konstante medikamentöse Therapie erfordern“. Genau dies ist bei der Behandlung von Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium der Fall: Die Konstanz des Plasmaspiegels des verordneten dopaminergen Produktes ist essentiell zur Vermeidung von pharmakokinetisch bedingten Wirkspiegelschwankungen. So ist insbesondere bei einem Levodopa-haltigen Medikament wie dem LCE-Produkt ein schneller Anstieg mit Überschreiten der motorischen Schwellendosis, also die Kenntnis von C_{max} und T_{max} , entscheidend für den schnellen Wirkungseintritt nach Medikamenteneinnahme („time to on“). Andererseits ist die Vermeidung einer erhöhten Plasmaspiegel-Pulsatilität des Wirkstoffs ein wesentliches Grundkonzept zur Vermeidung von motorischen Spätkomplikationen in der Frühphase und zur Behandlung solcher Komplikationen in der Spätphase der Erkrankung.

[...]

Noch kritischer ist die Tatsache zu beurteilen, dass bei der Zulassung von Generika der C_{min} -Wert, der bei der LCE-Therapie von besonderer Bedeutung ist, keine Rolle spielt. Selbst bei Gleichheit der AUC- und C_{max} -Werte zwischen zwei Präparaten kann es passieren, dass der C_{min} -Wert des einen Produktes niedriger liegt als beim anderen.[...]

In der klinischen Praxis bedeutet dies, dass die Patienten einen regelhaft komplexen Medikationsplan bekommen, der eine häufige Gabe des Levodopa-haltigen LCE Produktes pro Tag (regelhaft 4 bis 6 Einnahmezeitpunkte, in Ausnahmefällen mehr) beinhaltet.[...]

Aktuelle empirische Befunde belegen, dass ungeplante Wechsel zwischen unterschiedlichen LCE-Präparaten bei vielen Patienten tatsächlich zu erheblichen Problemen führen. In einer Umfrage unter Parkinson-Patienten, die LCE-Präparate einnehmen, gab mehr als die Hälfte (59%) der 1.629 teilnehmenden Personen an, dass schon einmal (oder öfter) das LCE-Medikament in der Apotheke durch ein anderes ausgetauscht wurde. Wiederum fast die Hälfte (45%) der von einem Medikamentenaustausch betroffenen Patienten hatte hierdurch Probleme unterschiedlicher Art. Dabei stehen motorische Komplikationen wie „vorzeitige Bewegungseinschränkungen“ (von 50% der Patienten genannt) und „vermehrte unwillkürliche Bewegungen“ (von 43% genannt) eindeutig im Vordergrund, also Probleme, die eindeutig auf Unter- oder Überdosierungen hinweisen. Bei den nicht motorischen Problemen stellen Übelkeit und Halluzinationen die größte Belastung dar.

[...]

Die notwendige besondere Sorgfalt bei der Behandlung mit LCE wird seitens der Ärzte durch die weit überdurchschnittlich große Häufigkeit des aut-idem-Ausschlusses bei LCE-

263 Criscely, L. Go et al.: Generic versus branded pharmacotherapy in Parkinson's disease: Does it matter? A review, *Parkinsonism and Related Disorders* 17, 2011, p 308-312

264 Meredith, Peter: Bioequivalence and Other Unresolved Issues in Generic Drug Substitution, *Clinical Therapeutics* Vol. 25 No. 11, 2003, p 2875-2890,

Borgerini 2003: Borgherini, Guisepppe: The Bioequivalence and Therapeutic Efficacy of Generic Versus Brand-Name Psychoactive Drugs, *Clinical Therapeutics* Vol. 25 No. 6, 2003, p 1578-1592,

Tschabitscher, Doris et al.: Generika: Wirksamkeit, Sicherheit und Austauschbarkeit, *Wiener Klinische Wochenschrift – The Middle European Journal of Medicine*, 120/3-4, 2008, p 63-69,

Nardi, Roberto et al: Generic – equivalent drugs use in internal and general medicine patients: distrust, confusion, lack of certainties or of knowledge? Part 3: Clinical issue, *Italian Journal of Medicine* 2014; vol 8: 99-109

Verordnungen bestätigt. Sie machten im Oktober 2014 rund 25% der LCE-Rezepte aus, etwa doppelt so viele wie im Durchschnitt aller Verordnungen. Bei den LCE-Präparaten von Orion stieg der Anteil der Verordnungen mit non-aut-idem-Kreuzen zwischen Frühjahr und Herbst 2014 sogar von knapp einem Viertel auf ein Drittel. Die Ärzte haben den zwischenzeitlich erfolgten Markteintritt von LCE-Generika realisiert und reagieren darauf.

[...]

Die Gefahr der ungewollten Über- oder Unterschreitung der Grenzen des individuellen therapeutischen Fensters beim Wechsel von einem zu einem anderen LCE-Präparat wird zusätzlich dadurch gesteigert, dass die betroffenen Personen Parkinson-Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (andere kommen nicht in Frage) sind. Zu den bekannten generellen Compliance-Problemen beim Wechsel zwischen unterschiedlichen Produkten kommen in diesem Fall die Multimorbidität und Polypharmazie der zumeist älteren Patienten und ihre durch die Krankheit verursachten physischen (Behinderungen) und psychischen (Ängste) Probleme.

Generika unterscheiden sich vom Original und untereinander immer hinsichtlich der Packung und häufig in Form, Farbe, Größe und Geschmack der Darreichungsform. Dies führt im klinischen Alltag nicht selten zu einer mangelnden Adhärenz in der Anwendung durch den Patienten oder die Bezugsperson, die die Tabletten verabreicht (Partner/in, Pfleger/in).[...]

Viel relevanter ist jedoch, dass zahlreiche Patienten aufgrund ihrer schwer medikamentös einstellbaren Parkinsonerkrankung in der Vergangenheit bereits öfter bei Medikationsänderungen negative Erfahrungen gemacht haben und eine solche bei einem erneuten Wechsel der Medikation, insbesondere in einem klinisch stabilen Zustand nicht nur befürchten, sondern geradezu erwarten. All dieses verringert nicht selten die Adhärenz Compliance der Einnahme und kann damit die Behandlung verschlechtern²⁶⁵. [...]

In der Praxis hat sich in den letzten Monaten für das Medikament Stalevo® gezeigt, dass trotz mündlicher und schriftlicher Aufklärung (Merkblatt der Firma Orion) schon die Umstellung von Stalevo® auf LevoCaEnt Or® als identisches, aber kostengünstigeres Produkt der Fa. Orion allein durch den scheinbaren Wechsel einer bewährten Therapie und der nur leicht anders aussehenden Verpackung bei gleichem Erscheinungsbild der Tablette große Unsicherheiten beim Patienten auftraten. Dieses führte zu zahlreichen telefonischen Rückfragen und es bedurfte und bedarf eines erhöhten ärztlichen Aufwandes, die therapeutische Adhärenz des Patienten zu halten.[...]

Last but not least ist die Substitution bei den Medikamenten dieses Antrags unökonomisch. Nach den Ergebnissen der Umfrage führte der Medikamentenaustausch in jedem zweiten Fall zu motorischen (und anderen) Komplikationen. Bei mehr als einem Viertel (27%) der davon betroffenen Patienten machten diese Probleme eine erneute sorgfältige Medikamenteneinstellung erforderlich; zumeist (71%) durch einen Facharzt, doch in immerhin einem Viertel der Fälle (25%) im Krankenhaus. Die Kosten für diese Neueinstellungen übertreffen die Einsparungen durch den Medikamentenaustausch vermutlich erheblich.

In der mündlichen Anhörung erläutert der Stellungnehmer ergänzend, dass von der geschilderten Problematik in erster Linie aufgrund der kurzen Halbwertszeit die LCE-Präparate betroffen seien bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit motorischen Fluktuationen. Kleine Veränderungen der Pharmakokinetik wirkten sich direkt auf das Bewegungsprofil aus.

Bewertung:

265 Go CL, Rosales RL, Schmidt P et al. Generic versus branded pharmacotherapy in Parkinson's disease: does it matter? A review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(5):308-312

Auch wenn nicht infrage gestellt wird, dass beim Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium aus klinischer Sicht eine genaue Dosierungseinstellung erforderlich ist, weist die Kombination Levodopa, Carbidopa und Entacapon keine enge therapeutische Breite auf. Auch enthält die Fachinformation keine Vorgaben für ein Drug Monitoring oder vergleichbare Anforderungen zur Therapiekontrolle. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten. Vielmehr ist gemäß Fachinformation (Stalevo, Stand 1/2015) auch die Umstellung bei Patienten, die bisher mit Entacapon sowie Standardpräparaten von Levodopa/ Carbidopa in Dosen behandelt wurden, die den Stalevo-Tablettenstärken entsprechen, direkt auf die entsprechenden Stalevo-Tabletten möglich.

Zusammenfassend liegt auf Basis der Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA kein Anhaltspunkt dafür vor, dass Arzneimittel mit der Wirkstoffkombination Levodopa, Carbidopa und Entacapon durch Aufnahme in Anlage VII Teil B von der Ersetzung ausgeschlossen werden sollten. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für die verordnende Ärztin / den verordnenden Arzt nach §§ 73 Abs. 5 Satz 2 i. V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V weiterhin die Möglichkeit besteht, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

3.6.4 Ropinirol

55. Einwand:

GSK

Mit Verweis auf die Stellungnahme von GSK zur 1. Tranche, empfiehlt GSK weiterhin die Aufnahme von Ropinirol in retardierter Form zur Behandlung des Morbus Parkinson in die Substitutionsausschlussliste.

Bewertung:

Der Wirkstoff Ropinirol weist keine enge therapeutische Breite auf. Auch enthält die Fachinformation keine Vorgaben für ein Drug Monitoring oder vergleichbare Anforderungen zur Therapiekontrolle. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten. Vielmehr ist gemäß Fachinformation (z.B. REQUIP-MODUTAB®, Stand April 2014) selbst die Umstellung zwischen unterschiedlichen Darreichungsformen (Filmtabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Retardtabletten) über Nacht möglich. Die Gesamt-Tagesdosis sollte dabei gleich bleiben, nach Umstellung auf die Retardtabletten kann die Dosis abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden.

Unter den Angaben zur Pharmakokinetik findet sich der Hinweis, dass sich durch eine fettreiche Mahlzeit die Bioverfügbarkeit von Ropinirol erhöhte (durchschnittlicher Anstieg der AUC um 20% und der C_{max} um 44%, Verzögerung von T_{max} um 3 Std.). Die Fachinformation gibt dazu an, dass diese Unterschiede nicht klinisch relevant zu sein scheinen (z.B. erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen).

Vor diesem Hintergrund liegt auf Basis der Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA kein Anhaltspunkt dafür vor, dass Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ropinirol durch Aufnahme in Anlage VII Teil B von der Ersetzung ausgeschlossen werden sollten.

3.6.5 Weitere Wirkstoffe

56. Einwand:

DPhG

Legt man die – in dieser Stellungnahme zum Teil kritisierten – Kriterien des G-BA für eine Aufnahme in die Aut-idem-Substitutionsausschlussliste zugrunde, so müsste auch die Aufnahme weiterer Arzneistoffe in Betracht gezogen werden:

Enge therapeutische Breite

Mit den ersten beiden Tranchen wurden keineswegs alle Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite abgedeckt. Hier gibt es eindeutigen Nachholbedarf. In diesem Kontext wird durchaus konstatiert, dass es keine umfassende und fortgeschriebene Aufstellung von Arzneistoffen mit enger therapeutischer Breite gibt. In der Literatur sind jedoch zahlreiche Hinweise auf solche Stoffe resp. Stoffgruppen zu finden. Dazu zählen u.a. Antiarrhythmika, einige Antibiotika wie Amphotericin B und Gentamicin, Colchicin, Lithium, Theophyllin und Aminophyllin, Warfarin, die bislang vom G-BA nicht berücksichtigt wurden. Auch die Antiepileptika Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Valproat oder Lamotrigin werden hierzu gezählt.

Nicht in allen Fällen gibt es zu dieser Eingruppierung allgemeinen wissenschaftlichen Konsens. Immerhin hat aber beispielsweise die FDA eine Liste mit 26 Wirkstoffen vorgelegt^{266 267}. Auch das Pennsylvania Generic Substitution Law enthält eine solche Auflistung:

Aminophylline	Isoetharine Mesylate	Prazosin
Carbamazepine	Isoproterenol	Primidone
Clindamycin	Levoxyine	Procainamide
Clonidine	Lithium Carbonate	Quinidine
Digoxin*	Metaproterenol	Theophylline
Disopyramide	Minoxidil	Valproic Acid
Dyphylline	Oxytriphylline	Valproate Sodium
Guanethidine	Phenytoin	Warfarin

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Da bei einigen Wirkstoffen die pharmakokinetischen Parameter interindividuellen Schwankungen unterliegen, empfiehlt sich – vor allem bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite – die Bestimmung aktueller Blut/Plasmaspiegel zur Therapiekontrolle²⁶⁸. Allgemein wird als Indikation für das TDM eine große pharmakokinetische Variabilität – bei gleicher Dosis kommt es bei verschiedenen Patienten zu signifikant unterschiedlichen Blutspiegeln – gekoppelt mit einer geringen pharmakodynamischen Variabilität – d.h. diesen PD-Schwankungen kommt nur ein geringer Einfluss auf den therapeutischen Effekt zu – genannt. Des Weiteren sprechen auch bestimmte Indikationsgruppen für ein TDM, wenn näm-

266 Orange Book: FDA Website "Orange Book Data Files" at fda.gov.

267 Yu L.X. et al.: Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs. Clin. Pharmacol. Therap, 97 (2015) 286-291.

268 Frey O.: Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM). Krankenhauspharmazie. 5/30 (2009) 222-224.

lich die erforderliche Dosis nicht oder nur schlecht aus dem klinischem Bild oder medizinischen Messparametern abzuleiten ist.

Auch die Wirkstoffe, bei denen ein TDM indiziert ist, sind nicht umfassend in den bisherigen Wirkstofftranchen berücksichtigt. So fehlen z.B. folgende Substanzen, die nicht bereits in der Liste der Stoffe mit enger therapeutischer Breite aufgeführt sind:

Aminoglykoside (Gentamicin)	Everolimus	Lithium	Tacrolimus
Amiodaron	Flecainid	Methotrexat	Vancomycin
Cyclosporin	Lamotrigin	Sirolimus	

Bewertung:

Die Anhaltspunkte hinsichtlich der Aufnahme weiterer Wirkstoffe wurden insgesamt nicht ausreichend substantiiert vorgetragen. Der Einwand trägt den in der Gesamtschau zu betrachtenden Kriterien des G-BA gemäß § 52 Abs. 2 Verfo nicht hinreichend Rechnung.

Auch wurden zahlreiche Wirkstoffe benannt, die entweder bereits in Anlage VII Teil B aufgenommen wurden oder Eingang in das vorliegende Stellungnahmeverfahren gefunden haben, in Deutschland nicht verfügbar sind, für die es keine austauschbaren Arzneimittel gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V gibt oder die zur intravasalen Anwendung vorgesehen sind. Zum Teil fehlen auch konkrete wirkstoffbezogene Hinweise.

Für die weiteren Wirkstoffe ergeben sich keine offenkundigen Hinweise, die eine Aufnahme in die Anlage VII Teil B rechtfertigen könnten.

Über den Wirkstoff Theophyllin wird weiterhin beraten.

3.7 Abschnitt M § 40 der Arzneimittel-Richtlinie

57. Einwand:

ABDA

1. In der praktischen Umsetzung und Handhabung der Arzneimittelrichtlinie treten Probleme hinsichtlich der Austauschbarkeit zwischen einem Originalarzneimittel und einem entsprechenden Import auf. Die ABDA ist der Auffassung, dass die Regelung für die in der Anlage Teil B aufgeführten Wirkstoffe wie ein ärztliches aut-idem-Kreuz zu verstehen ist. Original und Import gelten als dasselbe Arzneimittel und können dementsprechend ausgetauscht werden. Hierzu ein Beispiel: Der Arzt verordnet einem Barmer GEK-Versicherten Prograf 0,5 mg 100 Hartkapseln von ACA Müller (#04043727) als Reimport. Der enthaltene Wirkstoff Tacrolimus ist in der Anlage Teil B gelistet. Das Original von Astellas Pharma GmbH (#03053793) ist Rabattarzneimittel bei der Barmer GEK. Dementsprechend muss der Apotheker dem Barmer-GEK-Versicherten nun das Original abgeben. Wir schlagen vor, unter Abschnitt M § 40 Abs. 2 als Satz 2 neu einzufügen: *„Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V ausgeschlossen ist, sind in Teil B der Anlage VII aufgeführt. Der Ausschluss gilt nicht im Verhältnis zwischen importiertem Arzneimittel und Bezugsarzneimittel.“*
2. Darüber hinaus kommt es in der Praxis zu Problemen, wenn das namentlich verordnete Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der in der Anlage Teil B gelistet ist, seitens des Herstellers oder des pharmazeutischen Großhandels nicht lieferbar ist. Diese Problematik tritt insbesondere im Notdienst häufig auf. Dem Apotheker ist es bei Nichtlieferfähigkeit eines Arzneimittels mit gelistetem Wirkstoff aufgrund der Vorgaben nicht erlaubt, ein Ausweichpräparat mit gleichem Wirkstoff abzugeben. Der Versicherte bleibt unversorgt. Da dies nicht gewollt ist, schlagen wir vor, unter der Tabelle in Teil B folgenden Satz einzufügen *„Ist ein von der Ersetzung ausgeschlossenes Arzneimittel nicht verfügbar und macht ein dringender Fall die unverzügliche Abgabe eines Arzneimittels erforderlich (Akutversorgung, Notdienst), darf die Apotheke ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abgeben.“*

Bewertung:

Zu 1.:

Der G-BA bestimmt nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V ausschließlich Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abweichend von Abs. 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b ausgeschlossen ist. Die Verpflichtung der Apotheken zur Abgabe von preisgünstigen importierten Arzneimitteln ergibt sich dagegen aus § 129 Abs. 1 Satz 1 Nummer 2. Folglich enthält Teil B der Anlage VII zur Arzneimittel-Richtlinie *keine* Regelung dazu, ob die Apotheken in Fällen, in denen der G-BA die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen hat, auch von der Verpflichtung zur Abgabe von preisgünstigen importierten Arzneimitteln entbunden sind. Die Abgabe von preisgünstigen importierten Arzneimitteln richtet sich daher weiterhin – unbenommen der Regelungen des G-BA zu Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist – nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V i.V.m. den entsprechenden Maßgaben des Rahmenvertrages nach § 129 Abs. 2 SGB V.

Eine Änderung in § 40 AM-RL erfolgt daher nicht.

Zu 2.:

Nach § 17 Absatz 5 Satz 1 ApBetrO müssen die von den Apotheken abgegebenen Arzneimittel den Verschreibungen und den damit verbundenen Vorschriften des SGB V zur Arzneimittelversorgung entsprechen. Bei unklarer Verordnung (z.B. erkennbarer Irrtum oder Unleserlichkeit) oder sonstigen, in der Regel „pharmazeutischen Bedenken“ des/der Abgebenden darf eine Änderung der Verschreibung nur in Absprache mit einem Arzt vorgenommen werden, anderenfalls darf das verschriebene Arzneimittel in diesen Fällen nicht abgegeben werden. Eine ergänzende und vom Austauschverbot abweichende Regelung sieht § 17 Absatz 5a ApBetrO vor, wonach, abweichend von der Vorgabe, dass die abgegebenen Arzneimittel den – ggf. in Rücksprache mit den Arzt modifizierten – Verschreibungen entsprechen müssen, der Apotheker bei der Dienstbereitschaft während der Zeiten nach § 23 Absatz 1 Satz 1 ApBetrO („Notdienstzeiten“) ein anderes, mit dem verschriebenen Arzneimittel nach Anwendungsgebiet und nach Art und Menge der wirksamen Bestandteile identisches sowie in der Darreichungsform und pharmazeutischen Qualität vergleichbares Arzneimittel abgeben darf. Diese Austauschbefugnis besteht allerdings nur ausnahmsweise, wenn das verschriebene Arzneimittel nicht verfügbar ist *und* ein dringender Fall einer sofort notwendigen Arzneimittelversorgung vorliegt, weil die unverzügliche Anwendung des Arzneimittels erforderlich ist.

Insofern bleibt die Möglichkeit der Apothekerin/des Apothekers zum Austausch nach § 17 Abs. 5a ApBetrO auch in dem Fall, in dem der G-BA nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V die Substitution wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V ausgeschlossen hat, unberührt. Jedoch wird in die Abwägung, ob die unverzügliche Anwendung des – von der Verschreibung abweichenden wirkstoffgleichen – Arzneimittels erforderlich ist, regelhaft die Grundwertung einzubeziehen sein, dass es sich um einen hinsichtlich des Austauschs kritischen Wirkstoff handelt. Abzuwägen sind daher im jeweiligen Einzelfall die aus der Notfallversorgung resultierenden Risiken gegen die Risiken, die mit der Nicht-Anwendung eines zumindest vergleichbaren Arzneimittels einhergehen würden.

Eine Änderung in Anlage VII Teil B ergibt sich daraus nicht.

3.8 Sonstige Einwände

58. Einwand:

Inkrafttreten der Richtlinie

ABDA

Nach erfolgtem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses sollen auch diese Änderungen der Richtlinie bereits am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft treten. Dieses Vorgehen bereitet den Apotheken massive Probleme, da die Neuregelungen aus Zeitgründen nicht umgehend in die Apothekensoftware eingepflegt werden können. Sie müssen somit von den Apotheken zunächst ohne elektronische Unterstützung beachtet werden. Angesichts der zu beachtenden Datenmengen lässt sich das nur schwer bewältigen.

Der Deutsche Apothekerverband (DAV) und der GKV-Spitzenverband haben im gemeinsamen Interesse einvernehmlich abgestimmt, zu welchen Zeitpunkten Datenänderungen in die Software der Apotheken eingepflegt werden sollen. Dies sind der 1. und 15. eines jeden Monats. Die Änderungen der Daten werden zunächst der ABDA zugeleitet. Die ABDA bereitet die Daten auf und gibt sie an die Apothekensoftwarehäuser für deren Umsetzung in die jeweilige Software weiter. Erst dann erhalten die Apotheken die neuen bzw. geänderten Daten bei der Abgabe eines Arzneimittels in ihrer Software angezeigt. Redaktionsschluss bei der ABDA für qualitätsgeprüfte Änderungen ist jeweils zwei Wochen davor. Eine schnellere Umsetzung ist nicht erreichbar. ABDA kann die Daten erst rechtssicher aufbereiten, wenn es eine vertragliche oder gesetzliche Grundlage gibt, mithin erst ab Tag des Inkraft-Tretens. Zuvor ist keine rechtssichere Aufbereitung möglich.

Aus dem geschilderten Verfahren ergibt sich, dass Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht am Tag ihres Inkraft-Tretens in die EDV-Software der Apotheken eingepflegt werden können. Die verzögerte Abbildung in der Software bedeutet in der Apotheke regelmäßig einen erheblichen Mehraufwand sowie ein erhebliches Potential dafür, dass Abgabefehler negative finanzielle Folgen für die Apotheke nach sich ziehen.

Daraus ergibt sich unsere Forderung, Beschlüsse zukünftig erst ab dem ersten Tag des zweiten auf die Veröffentlichung folgenden Kalendermonats in Kraft treten zu lassen. Ein solch verzögertes Inkrafttreten formulierte der Gesetzgeber aus denselben Gründen auch in § 5 S. 5 Packungsgrößenverordnung.

Zur Verdeutlichung drei Beispiele:

- a) Veröffentlichung: 03. März → Inkrafttreten: 1. Mai
- b) Veröffentlichung: 18. März → Inkrafttreten: 1. Mai
- c) Veröffentlichung: 31. März → Inkrafttreten: 1. Mai

Wir schlagen folgende Regelung für das Inkrafttreten vor:

„Die Änderungen der Richtlinie gelten ab dem ersten Tag des zweiten auf die Veröffentlichung im Bundesanzeiger folgenden Kalendermonats.“

Bewertung:

Der G-BA kommt dem Einwand nach: Der Beschluss tritt nicht am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, sondern zum jeweils früheren Datum des ersten oder fünfzehnten Tages des auf die Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger folgenden Kalendermonats, frühestens jedoch vier Wochen nach Ablauf des Tages seiner Veröffentlichung im Bundesanzeiger, in Kraft.

Diese Änderung erfolgt vor dem Hintergrund der Meldezeiträume und unter Berücksichtigung des Redaktionsschlusses für Änderungen der Angaben in der Versorgungspraxis verwendeten Arzneimittel-Datenbanken. Als Zeitraum zwischen Veröffentlichung im Bundesanzeiger und Inkrafttreten zum jeweils 1. oder 15. eines jeden Monats erachtet der G-BA einen Zeitraum von mindestens vier Wochen als ausreichend.

Im Übrigen geht der G-BA weiterhin davon aus, dass seine Beschlüsse mit Inkrafttreten auch ohne Umsetzung in den Arzneimittel-Datenbanken von den Apotheken bei der Abgabe verordneter Arzneimittel zu berücksichtigen sind.

59. Einwand:

Berücksichtigung von Indikationen, die eine gute Einstellung und konstante Arzneimitteltherapie erfordern

BAH

Die weitere Analyse der potentiell zu ergänzenden Wirkstoffe und Darreichungsformen sollte sich daran orientieren, dass bei Indikationen, die eine besonders gute Einstellung der Patienten und eine konstante Arzneimitteltherapie erfordern, eine Aut-idem-Substitution ebenso kritisch zu hinterfragen ist wie bei Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite, beides insbesondere bei kritischen Darreichungsformen. Bereits die Ausführungen in den Tragenden Gründen zur 1. Tranche, Seite 4 unter „3. Titel“ hatten diese Kriterien folgerichtig aufgegriffen. Insgesamt gilt es, alle Faktoren zu berücksichtigen, die für die Adhärenz bedeutsam sind (vgl. DPhG: Gute Substitutionspraxis, 2014)²⁶⁹.

Bewertung:

Eine indikationsbezogene Liste ist bereits deshalb nicht umsetzbar, weil die jeweilige Indikation für eine Arzneimittelverordnung der/dem Apotheker/in anhand der Verordnung nicht bekannt ist. Sie ist im Übrigen auch nicht ausreichend spezifisch. Der therapeutische Anwendungsbereich eines Wirkstoffes kann bei der Prüfung der Kriterien eine Rolle spielen. Mögliche klinische Beeinträchtigungen infolge einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel sind über die bestehenden Kriterien abgebildet.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

60. Einwand:

Problem einer Wirkstoffliste

DPhG

Die bisherigen Vorschläge für die Aufnahme von Arzneimitteln in diese Liste betrafen jeweils bestimmte Wirkstoffe, z.T. in Kombination mit speziellen Darreichungsformen. Mit dieser Systematik wollte man den gesetzlichen Vorgaben folgen. Die öffentliche Diskussion zu den bisherigen Vorschlägen des G-BA zeigt jedoch, dass diese Vorgehensweise nicht in allen Fällen den Gegebenheiten am Markt gerecht wird. Das Konzept, den Ausschluss über eine

269 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft. Leitlinie zur Guten Substitutionspraxis. 2014

reine Substanzliste zu regeln, muss z.B. dann grundsätzlich fehlschlagen, wenn – wie bei den retardierten Opioiden oder Antiepileptika, aber auch zum Beispiel bei den Inhalativa – nicht in erster Linie die Arzneistoffe selbst die Schwierigkeiten bereiten, sondern die Arznei- bzw. Applikationsform.

Insofern wird vorgeschlagen, von dem Konzept einer reinen Stoffliste abzurücken und – den therapeutischen Notwendigkeiten folgend – auch spezielle Arznei-/Applikationsformen von der Aut-idem-Substitution auszuschließen. Eine solche Korrektur des Konzeptes scheint vor allem deswegen vordringlich, weil insbesondere den Bedürfnissen der Schmerzpatienten, die ja den gesamten Prozess auf den Weg gebracht haben, bislang – und auch mit der zweiten Tranche – keineswegs Rechnung getragen wird. [...]

Sachverständige kamen einvernehmlich zu dem Ergebnis, dass die Behandlung von Patienten mit Epilepsie, Parkinson oder chronischen Schmerzzuständen besonders restriktive Anforderungen an eine konstante Pharmakotherapie stellt²⁷⁰. In diesen Fällen kommt es sehr darauf an, dass möglichst gleichmäßige Wirkspiegel der Arzneimittel im Blut der Patienten erreicht werden, um einen konstanten Therapieerfolg zu gewährleisten.

Bewertung:

Siehe Bewertung der jeweiligen Einwände zu Opioiden, Antikonvulsiva und Inhalativa.

61. Einwand:

Vom G-BA herangezogene Bewertungsunterlagen

DPhG

Nach Maßgabe der mit der ersten Tranche veröffentlichten Tragenden Gründe zieht der G-BA als Grundlage für seine Entscheidungen zu Arzneimitteln, bei denen eine Aut-idem-Substitution ausgeschlossen werden soll, vorrangig die Fachinformationen sowie Musterbeziehungswise Referenztexte heran. Darüber hinaus können für die Beurteilung geeignete klinische Studien berücksichtigt werden. Deren Bewertung erfolgt dann nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin.

Trotz uneingeschränkter Anerkennung der Relevanz der Kriterien der evidenzbasierten Medizin kann diese Vorgehensweise insgesamt nicht als sachgerecht eingestuft werden. Zu dieser Einschätzung sind auch die eingangs erwähnten Expertenrunden einvernehmlich gekommen. Eine Orientierung an den Fachinformationen oder Referenztexten wird ausschließlich im Hinblick auf substanzbezogene Charakteristika für adäquat erachtet, wie z.B. den Hinweis auf eine enge therapeutische Breite der Substanz oder die Notwendigkeit, den Therapieerfolg beim einzelnen Patienten durch Drug Monitoring zu überwachen.

Nachdrücklich kritisiert wird an diesem Vorgehen, dass dabei die Arzneiform-spezifischen Charakteristika unberücksichtigt bleiben. In diesen aber können sich die wirkstoffgleichen Präparate relevant unterscheiden. Dies gilt in erster Linie für die Retardarzneimittel, deren Wirkdauer evtl. deutlich abweichen kann. Vor diesem Hintergrund kann den Fachinformationen höchstens ein orientierender Charakter zukommen.

270 Blume, H. et al.: Resolution des Expertengesprächs "Kriterien für den Ausschluss von der Aut- idem Substitutionsverpflichtung – Pro und Contra"; 10. Juni 2014, Oberursel.

Auch in diesem Aspekt halten wir eine Änderung der Bewertungsgrundsätze für erforderlich, um dem sich wandelnden Stand von Wissenschaft und Technik adäquat Rechnung zu tragen, der in die regulatorischen Prozesse (die u.a. für die Erstellung der Texte relevant sind) oft erst mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung von bis zu einem Jahrzehnt Eingang findet.

Des Weiteren wird bezüglich des Stellenwertes klinischer Studien auf die Ausführungen in der Stellungnahme zur ersten Tranche verwiesen. Hier sollten nichtinterventionelle Studien als die Methode der Wahl gelten, da diese die tatsächliche Versorgungsrealität widerspiegeln können. Der Umstand, dass diese Forderung seinerzeit keinen Eingang in die endgültige Entscheidung des G-BA gefunden hat, kann nicht als Beleg dafür gelten, dass dieses Argument letztlich nicht relevant sei. Im Gegenteil, die Empfehlung zur Änderung der Tragenden Gründe wird hiermit nachdrücklich erneuert.

Bewertung:

Zur Bewertung werden vorrangig Fachinformationen bzw. Referenztexte herangezogen, weil sie als amtliches Dokument maßgebliche Informationen zum jeweiligen Fertigarzneimittel enthalten. Darüber hinaus können für die Beurteilung geeignete klinische Studien berücksichtigt werden.

Dieses Vorgehen schließt keinesfalls eine Bewertung Arzneiform-spezifischer Charakteristika aus, weshalb in Anlage VII auch Wirkstoffe mit den betreffenden Darreichungsformen benannt werden. Der G-BA sieht es als sachgerecht an, Gesichtspunkte wie Arzneiform-spezifische Charakteristika wirkstoffbezogen und in der Gesamtschau der Kriterien, d.h. auch unter Berücksichtigung nicht nur patientenindividuell begründeter relevanter klinischer Beeinträchtigungen, zu prüfen.

Dass die Bewertung nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin erfolgt, entspricht den allgemeinen Verfahrensbestimmungen des G-BA. Im Einzelnen werden die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität einer Studie sowie ihre Aussagekraft im Hinblick auf die jeweilige Fragestellung geprüft. Ob Studien, deren Evidenzklasse unter der von randomisierten klinischen Studien und systematischen Übersichten liegt, für die Beantwortung der jeweiligen Fragestellung infrage kommen könnten, obliegt der Prüfung im Einzelfall.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

62. Einwand:

Ausschluss der Substitution durch Setzen des Aut-idem-Kreuzes

BAH

Es sei angemerkt, dass ein Arzt zwar im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung durch das Ankreuzen des „Aut-idem-Feldes“ auf dem Muster 16 im begründeten Ausnahmefall eine Substitution ausschließen kann, jedoch dies in der Praxis und in Bezug auf die Verordnungsprüfungen nicht wirklich zur Anwendung kommt. So wird in entsprechenden Vereinbarungen zwischen Krankenkassen und kassenärztlichen Vereinigungen z.B. explizit darauf hingewiesen, dass ein medizinisch begründetes Ankreuzen des Aut-idem-Feldes dennoch einer Zielerreichung entgegensteht.

Desitin

[...] Die Fachärzte, die eine besondere Expertise bei der Behandlung von an Epilepsie erkrankten Patienten haben, setzen das aut-idem Kreuz im Vergleich zu den Hausärzten mehr als doppelt so häufig. Fachärzte setzen das aut-idem Kreuz bei 51 % aller AED-Verordnungen, während Hausärzte nur bei 21 % aller AED-Verordnungen vor Austausch schützen²⁷¹. Ein Patient, der vom Facharzt gut auf sein Antiepileptikum eingestellt wurde und möglicherweise sogar anfallsfrei ist, wird häufig vom Hausarzt weiterbehandelt. Gerade diese Patienten sollten laut Leitlinie der DGN²⁷² keinesfalls umgestellt werden. Der Hausarzt wird jedoch in der Regel nicht wissen, ob der Facharzt, der den Patienten auf das Medikament eingestellt hat, bei den vorherigen Verordnungen das aut-idem Kreuz gesetzt hat, noch kennt er die Leitlinie der DGN. Die Zahlen zeigen, dass gerade bei den Verordnungen zu Carbamazepin, Valproinsäure und Primidon bei der Verordnung durch den Hausarzt nur halb so viele aut-idem Kreuze gesetzt wurden wie bei der Verordnung dieser Wirkstoffe durch den Facharzt²⁷³. [...]

Der Hausarzt hat sich seit 2007 darauf einstellen müssen, den Austausch seiner Arzneimittelverordnungen zugunsten von Rabatten für die Krankenkasse zuzulassen. Jedem Arzt wird angeraten, entsprechend des GKV WSG, eine Belieferung der Rabattverträge zu ermöglichen, indem das aut-idem Kreuz nur in begründeten Einzelfällen gesetzt wird.

Krankenkasse und KV verschicken in regelmäßigen Abständen Schreiben und Trendmeldungen an Ärzte, in denen immer wieder angemahnt wird, die gefühlte Wirtschaftlichkeit der Rabattarzneimittel-Verordnung nicht durch zu häufiges Setzen des aut-idem Kreuzes zu unterlaufen. Es wird von Seiten der Krankenkasse auf die Quantität der aut-idem Kreuze im Vergleich zur Fachgruppe geachtet^{274 275}.

Die Angst vor Regress ist bei den Ärzten inzwischen so groß, dass das Schutzinstrument „aut-idem Kreuz“ fast nicht mehr im Sinne des Patienten genutzt wird.

Es steht dem Arzt natürlich frei, bei medizinischer Notwendigkeit das aut-idem Kreuz zu setzen. Bei durchgängiger Anwendung, wie zum Beispiel bei Antiepileptika-Verordnungen, wird es jedoch zu Problemen in der Richtgrößenprüfung kommen. Intention des GKV-WSG ist es, Einsparungen durch die Verordnung von rabattierten Arzneimitteln zu erzielen. Deshalb wird der Arzt im Rahmen einer Prüfung die entstehenden Mehrkosten rechtfertigen müssen. Patientenindividuelle und erkrankungsspezifische Aspekte müssen also vom Arzt mit entsprechender Begründung bei jeder Verordnung vermerkt werden, damit der Arzt das Recht behält ungestraft ein aut-idem Kreuz zu setzen. (§§ 73 Abs. 5 Satz 2 i.V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V). Wenn der Hausarzt eine Antiepileptika-Verordnung eines Facharztes weiterführt, wird der Hausarzt nicht wissen, ob der Facharztkollege eine Substitution ausgeschlossen hatte. Wenn das bekannt ist, dann wird der Hausarzt die Begründung des Kollegen nicht kennen. Das bedeutet ein bestimmtes Maß an Mehraufwand für den Arzt und erfordert ein hohes Maß an speziellem Fachwissen im Bereich Epilepsie. Darüber hinaus droht im Hintergrund immer wieder der Ärger mit der Krankenkasse wegen des verpassten Rabattes.

271 N03A Antiepileptika Verordnungen / aut-idem Status , September 2013 (MAT). Verschreibungsindex für Pharmaindustrie, IMS health

272 Elger, C.E. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener HC; Weimar C; et al. (Eds): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 5.,vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2012. 28

273 G40 und G41 Valproinsäure, Carbamazepin, Primidon, Phenobarbital Verordnungen /aut-idem Status, September 2013 (MAT). Verschreibungsindex für Pharmaindustrie, IMS health

274 AOK Bayern. Antrag auf Prüfung der ärztlichen Verordnungsweise in Einzelfällen, Verordnungen mit „aut-idem“ im 2. Quartal 2013. AOK Bayern

275 AOK Rheinland/Hamburg. Ausschluss des Austausches von Arzneimitteln durch Kennzeichnung des aut-idem-Feldes, 1. Halbjahr 2013. AOK Rheinland/Hamburg

Auch der Hinweis auf die durch den Apotheker in Einzelfällen geltend zu machenden Pharmazeutischen Bedenken ändert die Situation nicht. Noch weniger als der Hausarzt kann der Apotheker die Indikation und aktuelle Situation des Patienten ausreichend bewerten, um den Schutz vor Austausch sinnfällig durchzuführen.

Es wäre zu wenig getan, wenn weiterhin nur Antiepileptika auf die Substitutionsausschlussliste kommen, die entweder nicht rabattvertragsgeregelt sind oder in der Versorgung der Epilepsie Patienten keine entscheidende Rolle mehr spielen. Das würde bedeuten, dass wenn es um die patientenindividuelle Gefährdung durch einen Austausch geht, von Seiten des G-BA und der Krankenkassen zu wenig zum Schutz der Patienten getan würde.

Bewertung:

Soweit darauf hingewiesen wird, 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, wird diese Einschätzung 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 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 geht der G-BA davon aus, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung in der ärztlichen Dokumentation gesetzte „aut idem“-Kreuze ohne Beanstandung bleiben. Dem stehen auch nicht Vereinbarungen nach § 84 SGB V zwischen Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen zur Zielerreichung entgegen, weil diese den möglichen medizinisch individuell begründeten Ausschluss der Aut-idem-Substitution zulassen.

Im Übrigen wird auf die Bewertung der Einwände bzgl. der Antikonvulsiva verwiesen.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

63. Einwand:

Regelmäßige Überprüfung der Anlage VII Teil B

Novartis

Um den pharmazeutischen Unternehmen zukünftig die Möglichkeit zu geben, eine entsprechende Änderung für weitere Substanzen (insbesondere denjenigen mit enger therapeutischer Breite) in einem geregelten Prozess vorschlagen zu können, fänden wir eine regelmäßige Überprüfung der Anlage VII Teil B (mit festgesetztem Rhythmus) und eine entsprechende Verankerung dieses Prozesses in der Verfahrensordnung des G-BA begrüßenswert.

Bewertung:

Der G-BA bewertet die in Stellungnahmeverfahren eingebrachten Vorschläge für die Aufnahme weiterer Wirkstoffe in die Anlage VII Teil B. Die Beschlussunterlagen einschließlich der Auswertung der Stellungnahmen werden auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

In den Tragenden Gründen wird abgebildet, ob und welcher Form den Stellungnahmen Rechnung getragen wird. Darüber hinaus besteht für pharmazeutische Unternehmer jederzeit die Möglichkeit, Hinweise für eine Änderung der Anlage VII Teil B an den G-BA zu richten. Insoweit kommt der G-BA seiner Beobachtungspflicht beispielsweise aus Anlass der Marktverfügbarkeit weiterer austauschbarer Arzneimittel nach, wenn und soweit sich begründete Hinweise auf einen Regelungsbedarf ergeben. Zu einer vollständigen Überprüfung aller am Markt verfügbaren Arzneimittel ist der G-BA jedoch nicht verpflichtet.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschuss

hier: Änderung der Anlage VII Teil B der Arzneimittel-Richtlinie (Substitutionsausschlussliste, 2. Tranche)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Dezember 2015
von 14.04 Uhr bis 17.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Aristo Pharma GmbH:**

Herr Schakau

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Hörnig

Frau Wilkens

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Desitin Arzneimittel GmbH:**

Herr Dr. Zentgraf

Frau Dr. Kuhn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Dr. Mohrlang

Herr Dr. Ingenhaag

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Grünenthal GmbH:**

Herr Dr. Bonjean

Herr Dr. Kaltwasser

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

Frau Dr. Wimmer

Frau Dr. Götting

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Leo Pharma GmbH:**

Herr Dr. Hutt

Herr Dr. Macheleidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Meda Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Mayr-Stein

Herr Kroll

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Junge

Herr Vogel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Orion Pharma GmbH:**

Herr Dr. Buhmann

Herr Dr. Roscher

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Glanemann (nicht anwesend)

Frau Glatte

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Haring

Frau Dr. Sommer

Angemeldeter Teilnehmer für die **ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände:**

Herr Prof. Dr. Schulz

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH):**

Herr Dr. Kortland

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG):**

Frau Prof. Dr. Staubach-Renz

Herr Prof. Dr. Wohlrab

Angemeldete Teilnehmer für die **Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. (GD):**

Frau Dr. Straube

Herr Dr. Kresken

Angemeldeter **Einzel Sachverständiger:**

Herr Prof. Dr. Blume

- Beginn der Anhörung: 14.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer heutigen Anhörung Substitutionsausschlussliste, 2. Tranche. Die Vielzahl der Teilnehmer an der heutigen Anhörung zeigt mir, dass es uns gelungen ist, einen absolut streitfreien Entwurf zur Anhörung zu stellen. Wir werden heute Nachmittag eine Vielzahl von Komplexen zu beleuchten haben.

Im Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben: Aristo Pharma GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Ärzteverband Deutscher Allergologen e. V., AstraZeneca, der BAH, die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, ABDA, die Bürger Initiative Gesundheit, Desitin Arzneimittel GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie, die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft – die Stellungnahme zurückgenommen hat der Deutsche Allergie- und Asthmabund –, Herr Dr. Thomas Voshaar und Herr Professor Dr. Blume, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und der Berufsverband der Deutschen Dermatologen, die Deutsche Transplantationsgesellschaft, GlaxoSmithKline, die Gesellschaft für Dermopharmazie, die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, Grünenthal GmbH, vertreten durch Herrn Rechtsanwalt Kaltwasser, Hexal AG, Janssen-Cilag, Leo Pharma GmbH, Herr Professor Dr. Zieglgänsberger von Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München, Meda Pharma GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH, Orion Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und die Teva GmbH. Die Deutsche Parkinson Vereinigung, die eine Stellungnahme abgegeben hatte, hat sie zurückgezogen. – Ich frage als Erstes: Sitzt hinten jemand, eine Gesellschaft, ein Unternehmen, das eine Stellungnahme abgegeben hat und nicht genannt worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Jetzt machen wir der Tragödie zweiter Teil. Ich muss alle Anwesenden aufrufen – wir brauchen das für das Protokoll, weil wir Wortprotokoll führen –: Herr Professor Dr. Schulz von der ABDA, Herr Schakau von Aristo, Herr Dr. Hörnig und Frau Wilkens von AstraZeneca, Herr Dr. Kortland vom Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, Frau Dr. Kuhn und Herr Dr. Zentgraf von Desitin, Frau Professor Dr. Staubach-Renz und Herr Professor Dr. Wohlrab von der DDG, Herr Professor Dr. Blume als Einzelsachverständiger, Frau Dr. Straube und Herr Dr. Kresken von der Gesellschaft für Dermopharmazie, Herr Dr. Ingenhaag und Frau Dr. Mohrlang von GlaxoSmithKline, Herr Dr. Bonjean und Herr Dr. Kaltwasser von Grünenthal, Frau Dr. Götting und Frau Dr. Wimmer von Janssen-Cilag, Herr Dr. Hutt und Herr Dr. Macheleidt von Leo, Herr Dr. Mayr-Stein und Herr Kroll von Meda, Herr Vogel und Frau Junge von Novartis, Herr Dr. Buhmann und Herr Dr. Roscher von Orion, Herr Dr. Haring und Frau Dr. Sommer von Sanofi sowie Frau Dr. Glatte von Teva. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ein kleiner Hinweis zum Ablauf. Wir führen Wortprotokoll. Das kennen Sie schon, sofern Sie schon einmal an einer Anhörung teilgenommen haben. Deshalb jeweils bitte Mikrofon benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen.

Wir haben, wie gesagt, eine ganze Reihe von Stellungnahmen. Deshalb würde ich vorschlagen, dass wir nach Themenblöcken vorgehen, denn ansonsten gibt es ein absolutes Kuddelmuddel und ein permanentes Hin- und Hergespränge. Ich würde gern die Problematik Ab-

schnitt M § 40, Regelung zu Importen und Notdienstversorgung, bei der Regelungen gefordert worden sind, ganz an den Schluss stellen.

Wir beginnen mit den **Opioiden**. Hier ist gefordert worden, dass alle retardierten Opiode aufgenommen werden. Es bestehen zudem sehr unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der vorgeschlagenen klarstellenden Regelungen zu Buprenorphin und anderen Wirkstoffen. Einige Stellungnehmer stimmen zu, andere lehnen diese Regelung ab. Es wird die Auffassung vertreten, dass kein Bedarf bestehe, hier Regelungen vorzunehmen, da die betreffenden Arzneimittel ohnehin nicht austauschbar seien. Von einem Stellungnehmer wird zum Wirkstoff Buprenorphin die Auffassung vertreten, dass ein Dreitagepflaster gegen ein Viertagepflaster austauschbar sei, aber nicht umgekehrt. Dies ist grob, was Gegenstand der Stellungnahme war. Ich frage einfach in die Runde, wer dazu etwas sagen möchte, damit wir über dieses Themenfeld als Erstes diskutieren können. Wer möchte beginnen? – Einer muss anfangen. Ich hatte mehrere Stunden für diese Anhörung angesetzt, also tun Sie mir den Gefallen, diese montägliche Erwartung zu erfüllen. Wenn wir zu keinem Thema irgendetwas sagen, sind wir flott fertig. – Bitte schön, Herr Kaltwasser.

Herr Dr. Kaltwasser (Grünenthal): Ich bin Rechtsanwalt in München und vertrete die Firma Grünenthal GmbH, die Zulassungsinhaberin eines transdermalen Pflasters mit dem Wirkstoff Buprenorphin ist, ein sogenanntes Viertagepflaster. Wir haben Stellung genommen zu der beabsichtigten Änderung der Arzneimittelrichtlinie, die zum Wirkstoff Buprenorphin folgenden Wortlaut hat. Da heißt es:

Transdermale Pflaster mit unterschiedlicher

– das Wort heißt jetzt: –

Applikationshäufigkeit (z. B. alle 3 Tage bzw. 4 Tage) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.

Wir haben zu diesem Wortlaut im Hinblick auf das Wort „Applikationshäufigkeit“ Stellung genommen, weil wir der Auffassung sind, dass diese Formulierung missverständlich ist und auch zu falschen Schlussfolgerungen führen kann. Ich möchte versuchen, in der gebotenen Kürze die maßgeblichen Stichworte hierzu zusammenzufassen.

Es gibt im deutschen Markt mehrere transdermale Buprenorphin-Pflaster, die alle identisch sind, bis auf einen einzigen Punkt: Sie haben identische Anwendungsgebiete, sie haben identische Wirkstärken, sogenannte In-vivo-Freisetzungsraten, sie haben identische Wirkstoffmengen, Beladungsmengen, und auch identische Packungsgrößen. Der einzige Unterschied zwischen diesen Buprenorphin-Pflastern liegt nicht in der Applikationshäufigkeit, sondern liegt, korrekt gesagt, in der „Applikationshöchstdauer“. Das ist, meine ich, ein doch relevanter Unterschied. Es ist – das ist durch die hier maßgeblichen Fachinformationen belegt – so, dass bei diesen Pflastern die Anwendungshäufigkeit durch eine Anwendungshöchstdauer definiert ist. Bei den Pflastern meiner Mandantin – das ist ein sogenanntes Viertagepflaster – heißt es eben nur, dass das Pflaster „spätestens nach 96 Stunden (4 Tagen)“ ersetzt werden sollte – spätestens! – bzw. dass das Pflaster kontinuierlich „bis zu 4 Tagen“ getragen werden sollte. Das heißt nicht, dass das Pflaster vier Tage getragen werden muss, sondern bis zu vier Tage. Insofern ist korrekterweise – das ist nach der Fachinformation so belegt – das Pflaster nicht ein Viertagepflaster, sondern ein Bis-zu-vier-Tage-Pflaster. Das kann ohne Weiteres auch nach einem Tag, nach zwei Tagen, drei Tagen oder spätestens nach vier Tagen gewechselt werden. Ähnlich ist es bei den sogenannten Dreitagepflastern. Auch diese Pflaster haben nach der jeweiligen Fachinformation, die wir Ihnen zu den Akten gereicht ha-

ben, keine Applikationshäufigkeit, sondern haben eine Applikationshöchstdauer, nur mit dem Unterschied, dass die Höchstdauer bei diesen Pflastern 72 Stunden oder eben drei Tage beträgt.

Dieses Faktum, das durch die Fachinformation belegt ist, ist bei der Bewertung des Änderungsvorschlags zu berücksichtigen. Es gibt eigentlich keine Applikationshäufigkeit. Das Pflaster hat keine regulatorisch festgelegte Applikationshäufigkeit, sondern, wie gesagt, nur eine Applikationshöchstdauer. Diese Applikationshöchstdauer führt dazu, dass bei den Patienten ein Pflaster mit dreitägiger Höchstdauer ohne Weiteres durch ein Pflaster mit viertägiger Höchstdauer ersetzt werden kann, weil das Pflaster mit der viertägigen Höchstdauer eigentlich auch ein Dreitagepflaster oder eben ein Viertagepflaster ist. Umgekehrt kann bei einem Patienten, der ein Viertagepflaster hat, es nicht ohne Weiteres durch ein Dreitagepflaster substituiert werden. Hier könnte durchaus eines der drei Kriterien – wahrscheinlich das Kriterium 4. Kapitel § 52 Abs. 2 Nr. 2 der Verfahrensordnung einschlägig sein, nämlich dass infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können, und zwar insofern, als bei einem Patienten, der von einem Viertagepflaster auf ein Dreitagepflaster umgestellt wird, möglicherweise, wenn er gewohnt ist, alle vier Tage zu wechseln, am vierten Tag eine ausreichende Wirkstoffversorgung nicht mehr gewährleistet sein kann. So ist es jedenfalls nach den zugrundeliegenden Fachinformationen abzuleiten. Das ist in der umgekehrten Richtung nicht der Fall. Deswegen meinen wir, dass die Formulierung, so wie sie beabsichtigt ist, einer Klarstellung bedarf.

Ich darf zwei Gesichtspunkte noch benennen. Der Austausch eines transdermalen Pflasters ist auch nach der einschlägigen Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung § 1 Abs. 1 Nr. 3 und 5 zulässig. Hier gibt es die „Häufig gestellten Fragen“ und Antworten des BfArM, die – in ihrer Fassung von, ich glaube, es war noch 2011 – für einen zulässigen Austausch noch vorgesehen haben, dass die – so wurde es da benannt – Applikationsdauer auch gleich sein muss. Dieses Kriterium ist dann in der Fassung von 2014 – die haben wir Ihnen vorgelegt – aber fallen gelassen worden. Es gibt jetzt – die habe ich gefunden – eine Neufassung dieser „Häufig gestellten Fragen“ mit Stand 2. Oktober 2015. Die ist seit der Abgabe der Stellungnahme neu herausgekommen. Die hat eigentlich keine Änderung erfahren, außer dass man jetzt die Beschreibung von Pflastern und oral zu verabreichenden Opioiden umgedreht hat. Man hat mit den oral zu verabreichenden Opioiden begonnen und hat dann die Pflaster beschrieben, aber inhaltlich ist es gleich geblieben.

Ich möchte noch darauf hinweisen, der Wortlaut in der beabsichtigten Änderung ist zu Buprenorphin und Oxycodon zu Retardtabletten gleich. Auch hier heißt es:

Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.

Diese Retardtabletten und die Pflaster sind, meine ich, nicht miteinander vergleichbar. Eine Tablette ist eingenommen, da kann ich die Applikation nicht mehr wegnehmen. Hier scheint es möglich, dass ein Patient, der eine Tablette alle 12 Stunden nimmt, also zwei Tabletten am Tag, wenn ihm die 24-Stunden-Tablette substituiert wird, dann aus Versehen zweimal eine Tablette für 24 Stunden nimmt und dass das dann im Sinne des zweiten Kriteriums des § 52 der Verfahrensordnung ein Ausschlusskriterium sein kann. Diese Gefahr besteht aber bei den Pflastern nicht.

Wir haben Ihnen – das ist meine letzte Bemerkung – zum Schluss unserer Stellungnahme drei Gerichtsurteile vorgelegt. Das sind zivilgerichtliche Urteile. Ich weiß, dass der G-BA an

zivilgerichtliche Urteile natürlich nicht gebunden ist. Aber es sind Urteile, die von Zivilgerichten gesprochen wurden, Landgericht Hamburg und Oberlandesgericht Hamburg, die aber genau diesen unseren Fall hier betreffen. Wir haben es im Einzelnen dargelegt. Die kommen alle zu dem auch rechtskräftigen Ergebnis, dass ein Austausch eines Dreitagepflasters durch ein Viertagepflaster ohne Weiteres zulässig ist, umgekehrt ein Austausch eines Viertagepflasters durch ein Dreitagepflaster aber nicht, und zwar im Hinblick auf die Argumente, die ich versucht habe, zusammenfassend vorzutragen. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Rechtsanwalt Kaltwasser. – Herr Dr. Kortland, bitte.

Herr Dr. Kortland (BAH): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, Sie haben schon in der Einleitung auf die von vielen vertretene Auffassung verwiesen, alle retardierten Opioidanalgetika auf die Nichtaustauschliste zu setzen. Aber auch nach den Kriterien des G-BA müsste zumindest ein weiteres Opioid, nämlich Hydromorphon, auf diese Liste gesetzt werden. Nach § 52 Abs. 2 Nr. 3 der Verfahrensordnung ist das Kriterium für die Berücksichtigung, dass gemäß Fachinformation Hinweise sich ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein anderes, wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist. In den Fachinformationen zu hydromorphonhaltigen Arzneimitteln, egal ob generisch oder das Originalpräparat, finde ich exakt einen solchen Hinweis, nämlich unter Ziffer 4.4 der Fachinformation. Ich zitiere:

Es ist zu betonen, dass Patienten, die einmal auf eine wirksame Dosis eines bestimmten Opioids eingestellt wurden, nicht ohne klinische Beurteilung und sorgfältige bedarfsorientierte Neueinstellung auf andere Opioidanalgetika umgestellt werden sollten.

Das ist, glaube ich, die Subsumtion unter 4. Kapitel § 52 Abs. 2 Nr. 3 der Verfahrensordnung. Daher meine ich, dass zumindest hydromorphonhaltige Arzneimittel auf die Nichtaustauschliste gesetzt werden müssten, denn das Kriterium ist erfüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei gerade vom Wirkstoff gesprochen wurde. Wir sprechen hier nicht von anderen Wirkstoffen. Dies nur der guten Ordnung halber, Herr Kortland, damit Sie sehen, dass der Jubilar der Veranstaltung noch mit der gebotenen Aufmerksamkeit folgt. – Frau Götting.

Frau Dr. Götting (Janssen-Cilag): Herr Professor Hecken, wir vertreiben ein 24 Stunden wirkendes Hydromorphon unter dem Handelsnamen Jurnista, und wir vertreiben ein Fentanylpflaster unter dem Handelsnamen Durogesic SMAT. Ich kann mich den Ausführungen des Herrn Kortland nur anschließen. Selbst wenn man dem Gemeinsamen Bundesausschuss dahin gehend folgen sollte, dass es aus Darstellungsgründen prinzipiell in Betracht kommt, Wirkstoffe in die Anlage VII Teil B aufzunehmen, die eigentlich aufgrund betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften jedenfalls bei unterschiedlicher Applikationshäufigkeit ohnehin nicht austauschbar sind, ist es – jedenfalls aus unserer Sicht – mit dem Gleichheitsgebot nicht vereinbar, dass der Wirkstoff Oxycodon ausdrücklich aufgenommen wird, hingegen der Wirkstoff Hydromorphon in der Anlage VII Teil B, so wie jetzt vorgeschlagen, nicht erscheint. Die Gründe, die ausweislich der Tragenden Gründe für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses maßgeblich waren, Oxycodon aufzunehmen, gelten näm-

lich gleichermaßen für Hydromorphon. Wie der G-BA in seinen Tragenden Gründen selbst ausführt, kann eine flankierende Regelung zur Möglichkeit des Austauschs von Arzneimitteln, die gleichzeitig dem Anwendungsbereich des Betäubungsmittelgesetzes und der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung unterfallen, der Klarstellung dienen. Umgekehrt – das ist meine Meinung – kann die Nichtaufnahme vergleichbarer Wirkstoffe Verwirrung stiften und irrtümlich zu der Annahme führen, nicht auf der Liste genannte Wirkstoffe seien per se substituierbar.

Allein dieser Klarstellungsbedarf stellt nach den Ausführungen des G-BA in seinen Tragenden Gründen einen Sachgrund dar, der eine Ausnahme von Substitutionsgebot rechtfertigt. Weshalb sich dieser Klarstellungsbedarf bei Hydromorphon anders beurteilen sollte als bei Oxycodon, erschließt sich Janssen nicht. Auch Hydromorphon-Präparate verfügen bei gleicher Wirkstärke und Packungsgröße über eine unterschiedliche Wirkdauer. Während einfach retardiertes Hydromorphon alle 12 Stunden appliziert wird, wirkt das von Janssen vertriebene Hydromorphon 24 Stunden. Auch hier kommt nach den bekannten Ausführungen der Bundesopiumstelle ein Austausch nicht in Betracht.

Angebliche Unterschiede zur therapeutischen Breite in den jeweiligen Fachinformationen rechtfertigen die Ungleichbehandlung aus unserer Sicht nicht. In diesem Zusammenhang möchte ich auch noch darauf verweisen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die konkreten, über die patientenindividuellen Beeinträchtigungen hinausgehenden relevanten klinischen Beeinträchtigungen, die ihn dazu motiviert haben, Oxycodon im Unterschied zu Hydromorphon in die Anlage VII Teil B aufzunehmen, in seinen Tragenden Gründen auch nicht weiter substantiiert hat.

Die Ausführungen, die ich hier zu dem oral zu applizierenden Hydromorphon gemacht habe, gelten entsprechend für die Fentanyl-Pflaster in Relation zu den Buprenorphin-Pflastern. Auch hier möchte ich auf Ziffer 4.4 der Fachinformation zu Durogesic SMAT verweisen, die einen ausdrücklichen Warnhinweis enthält, wonach der Wechsel zwischen verschiedenen fentanylhaltigen Systemen eine zusätzliche ärztliche Überwachung erfordert ebenso wie bei der Neueinstellung. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Professor Blume.

Herr Prof. Dr. Blume (Einzelsachverständiger): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, ich möchte zu dem Beitrag der Arzneiform zur Wirksamkeit von Opioiden in der Schmerztherapie und den dabei auftretenden Problemen, die schon eingangs hinsichtlich der Pflaster dargestellt worden sind, Stellung nehmen. Ich bin der Auffassung, dass die Datenlage und vor allem auch die wissenschaftlichen Argumente bei den retardierten Opioiden ganz besonders eindrücklich belegen, dass es eigentlich weniger auf den Arzneistoff als vielmehr auf die Arzneiform ankommt. Wenn man sich die Therapie chronischer Schmerzzustände vor Augen führt, dann geht es darum, dass man bei der Basistherapie möglichst gleichmäßige Wirkspiegel über den gesamten Dosierungszeitraum aufrechterhalten kann. Das große Problem, das literaturmäßig außerordentlich vielfältig belegt ist, ist das sogenannte End-of-Dose-Schmerzphänomen, dass also gegen Ende des Dosierungsintervalls, wo bekanntlich die Wirkspiegel abfallen und damit die ungünstigste therapeutische Situation für den Patienten resultiert, wieder Schmerzen auftreten. Wenn Sie – falls Sie Google noch benutzen – „end of dose failure“ eingeben, dann finden Sie in vielen Publikationen, dass bei den Schmerzpatienten, die Fentanyl-Pflaster anwenden, sich nicht die Frage, ob man es auch vorher wechselt,

stellt, sondern sich ergibt, dass man es vorher wechseln *muss*, einfach deswegen, weil bei normaler Tragedauer am dritten bzw. vierten Tag etwa 25 Prozent, was eine beachtliche Zahl ist, nicht mehr ausreichend therapiert sind. Das liegt daran, dass durch das Pflastersystem der Wirkstoff gesteuert in den Organismus hineingebracht wird.

Dasselbe gilt für die oralen Präparationen. Auch hier ist gut belegt, dass sich diese hinsichtlich der Frage unterscheiden, wie lange bestimmte Wirkspiegel noch aufrechterhalten werden. Das führt gleichzeitig zu der Schlussfolgerung, dass man bei den Opioiden nicht einfach das Kriterium, ob es sich um Stoffe mit enger therapeutischer Breite handelt, anwenden kann, denn das ist immer eine Schlussfolgerung, die über viele Patienten den Bereich beschreibt und in die Bewertung einbezieht, über den therapeutisch ausreichende Spiegel resultieren können. Vielmehr ist das Problem, dass die Breite individuell sehr unterschiedlich ist und dann schon ein kleines Absinken der Spiegel gegen Ende des Dosierungsintervalls zu therapeutischen Problemen führen kann.

Aus diesem Grunde halte ich es von der wissenschaftlichen Datenlage her für unerlässlich, nicht einzelne Wirkstoffe herauszugreifen und den Eindruck zu vermitteln, als wenn es bei anderen weniger das Problem ist, sondern sie sind dann alle, wenn es sich um retardierte Systeme handelt, gleichermaßen kritisch zu bewerten. Deswegen ist es aus meiner Sicht gerechtfertigt, zu fordern, dass alle retardierten Opioide in diese Kategorie aufgenommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blume. – Herr Schakau, bitte.

Herr Schakau (Aristo): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bin Leiter der medizinischen Information der Aristo Pharma, einem jungen, konzernunabhängigen Berliner Unternehmen, und gerne möchte ich ergänzend zu der bereits vorliegenden Stellungnahme die Gründe darlegen, warum eine Ersetzung mit einem wirkstoffgleichen generischen Arzneimittel aus therapeutischer Sicht, das heißt bei gleichem Nutzen-Risiko-Profil, praktisch nicht möglich ist und somit eine Ersetzung von Hydromorphon-Retardtabletten mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit ausgeschlossen werden sollte.

Wir sind Hersteller und Vertreiber des stark wirksamen Hypnoanalgetikums Hydromorphon Aristo long Retardtabletten. Das „long“ steht für Langzeitretardierung. Dabei handelt es sich um eine innovative pharmazeutische Neuentwicklung mit einer kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung über 24 Stunden und somit einer einmal täglichen Dosierung und keineswegs um eine austauschbare generische Retardformulierung von Hydromorphon.

Realisiert wurde die Langzeitretardierung unabhängig vom Erstanbieter auf Basis einer Mikropellettechnologie, die galenisch ein robustes System darstellt und sicherstellt, dass der Wirkstoff kontinuierlich über 24 Stunden aus den Mikropellets freigesetzt wird und dass die simultan ebenso kontinuierlich resorbierten Wirkstoffmengen immer im Gleichgewicht mit dem von Körper eliminierten Wirkstoffmengen stehen. Das heißt, ein Aufschaukeln der Blutwirkstoffspiegel bis in den potenziell toxischen Bereich wird somit effektiv unterbunden. Bloß aus diesem Grunde darf jedoch keine kombinierte Gabe mit Retardformulierungen anderer Kinetik wie einer Zwei-mal-eins-Applikationshäufigkeit erfolgen, da sonst das Risiko unkontrolliert ansteigender Blutwirkstoffspiegel oberhalb des therapeutischen Fensters besteht. Einem unbeabsichtigten, das heißt unkontrollierten und ärztlich nicht überwachten Wechsel von Präparaten mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz stehen arzneimittelsicherheitsre-

levante Aspekte entgegen. Die Wirkstärke der 24-Stunden-Formulierung entspricht der Tagesdosis. Ein Austausch mit nominell gleicher Wirkstärke und zweimal täglicher Applikation erhöht das Risiko einer Überdosierung und stellt somit eine Gefährdung der Patientinnen, der Patienten dar, die bei nicht ärztlich veranlasseter Dosierungsanweisung der Betäubungsmittel für den Apotheker nicht zwingend ersichtlich sein kann. So formuliert § 9 Abs. 1 Satz 5 der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung, dass den Patienten eine schriftliche Gebrauchsanweisung übergeben wurde. Bei der Verordnung von Hydromorphon Aristo long will der behandelnde Arzt ein 24-Stunden-Wirkprofil mit vorgegebener Tagesdosierung. Eine Ersetzung durch eine Formulierung mit 12-Stunden-Applikation würde bei der betäubungsmittelrechtlich zwingend vorgegebenen Gewichtsmenge zu einer Verdoppelung der Tagesdosis führen. Betäubungsmittelrechtlich ist die Applikationshäufigkeit gemäß der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung nicht zwingend umfasst. Ein Austausch von Retardtabletten mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit alle 12 bzw. alle 24 Stunden ist somit unzulässig.

Der Ausschluss der Ersetzung von Oxycodon-Formulierungen mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit zum Beispiel alle 12 bzw. alle 24 Stunden wurde bereits berücksichtigt. Wir bitten deshalb um die Einbindung von Hydromorphon in die Anlage VII Teil B der Arzneimittel-Richtlinie mit der Maßgabe, dass Hydromorphon-Retardtabletten mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit, zum Beispiel alle 12 bzw. alle 24 Stunden, nicht gegeneinander ersetzt werden dürfen. - Herzlichen Dank für Ihre geschätzte Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schakau. – Ich würde gerne den Bänken und der Patientenvertretung die Möglichkeit geben, Fragen zu stellen. – Bitte schön, Herr Schwenzer.

Herr Dr. Schwenzer: Gerade zum letzten Beitrag die Nachfrage: Sehen Sie das Problem, das Sie jetzt bei Hydromorphon beschrieben haben, nicht ausreichend durch die schon jetzt in Teil A der Anlage VII definierten Regelungen abgedeckt?

Herr Schakau (Aristo): Nicht wirklich, denn wenn es nicht explizit genannt wird, birgt es dort letztendlich Sicherheitsrisiken, weil fälschlich der Eindruck erweckt wird, dass eine Substitution möglich sei. Das halten wir für risikobehaftet. Insofern würden wir dort tatsächlich beantragen, dass wir analog zu den Oxycodon-Formulierungen und gleichbehandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Götting.

Frau Dr. Götting (Janssen-Cilag): Ich möchte etwas ergänzen, weil wir der Erstanbieter sind, der auch eine Formulierung hat, die 24 Stunden wirkt. Wir sehen es von der jetzigen Anlage VII Teil A deshalb noch nicht als abgedeckt an, weil, selbst wenn Sie die gleiche Applikationshäufigkeit zugrunde legen, also 24 Stunden, bei unserem Produkt und bei dem Produkt von Aristo Pharm die Beladungsmenge unterschiedlich ist. Wenn Sie sich die Fachinformation zum Beispiel von Jurnista 8 mg anschauen, so stellen Sie fest, dass 8,72 mg Hydromorphonhydrochlorid an Wirkstoff enthalten ist, wohingegen bei anderen Hydromorphon-Retardtabletten mit einer Wirkdauer von 24 Stunden die 8-mg-Tablette 6,5 mg Hydromorphonhydrochlorid enthält. Da unterscheiden sich tatsächlich auch die Wirkstoffmengen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine weitere Fragen zu diesem Komplex. Dann könnten wir die Opioide an dieser Stelle abschließen. Wir haben das alles zu Protokoll genommen.

Wir kommen zu den **Antikonvulsiva**. Auch hier haben wir eine ganze Reihe von kritischen Stellungnahmen. Wer möchte mit diesem Bereich beginnen? – Herr Zentgraf, bitte schön.

Herr Dr. Zentgraf (Desitin): Unser Unternehmen bietet eine ganze Reihe von Antiepileptika an, eine sehr breite Palette, unter anderem auch die hier zur Diskussion stehenden Wirkstoffe Valproinsäure, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon. Ich möchte jetzt weniger darauf eingehen – ich glaube, das ist durch die Stellungnahmen hinreichend belegt –, dass geringe Änderungen in der Dosis bei diesen Produkten klinisch relevant sind und dass das nicht patientenindividuell ist. Vielmehr möchte ich darauf eingehen, wie aktuell die Versorgungsrealität aussieht, insbesondere vor dem Hintergrund, dass zunehmend Wirkstoffverordnungen regional die Richtgrößenprüfungen ablösen. In diesen Wirkstoffvereinbarungen sind in der Regel keine Sonderregelungen für Antiepileptika, Antikonvulsiva getroffen, eine Ausnahme beispielsweise ist Bayern, wo Carbamazepin explizit ausgenommen ist.

Rabattverträge betreffen fast 100 Prozent der Patienten für Carbamazepin und Valproinsäure. Ganz konkret für 95 Prozent der GKV-Versicherten bei VPA und 96,5 Prozent der Patienten für CBZ Retard sind Rabattverträge durch die entsprechenden Kassen abgeschlossen. Gleichzeitig muss man zur Kenntnis nehmen, dass für 70 Prozent der Verordnungen kein Aut-idem-Ausschluss erfolgt und hier eine deutliche Differenzierung gegeben ist. Während es der Facharzt in fast der Hälfte der Patientenrezepte ausschließt, tut es der Hausarzt in knapp einem Viertel, maximal einem Drittel der Fälle. Das zeigt auch die unterschiedliche Bewertung, aber sicherlich auch die höhere Kenntnis des Facharztes über die Notwendigkeit der kontinuierlichen Behandlung mit dem gleichen Antikonvulsivum.

Nicht so sehr entscheidungsrelevant, aber, glaube ich, insbesondere für die Kassenseite relevant sollte man auch die Tagestherapiekosten, die bei den hier zur Diskussion stehenden Produkten Valproinsäure, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon in Rechnung stellen bzw. berücksichtigen. Die liegen im Schnitt bei den retardierten Valproinsäure-Produkten bei 34 Cent pro Tag, damit im Jahr bei gerade einmal 125 Euro. Bei Carbamazepin haben wir mit knapp 150 Euro ein ähnliches Niveau, und auch bei Phenobarbital und Primidon liegen wir nicht weit davon weg. Eine einzige Fahrt im RTW zur nächsten Notfallklinik kostet knapp 500 Euro. Insofern kann man sich leicht ausrechnen, dass auch ein relativ seltener Zwischenfall, der durch einen Präparatewechsel erfolgt, Einsparungen durch Rabattverträge zeitig auffrisst.

Darüber hinaus möchte ich noch auf die spezifische Situation zwischen Phenobarbital und Primidon eingehen. Wie wir in der Stellungnahme ausgeführt haben, deswegen sei dies nur kurz erwähnt, ist der wesentliche aktive Metabolit von Primidon Phenobarbital, das ist im Wesentlichen in seiner Wirkung Prodrug. Insofern sollten beide gleichermaßen klassifiziert werden. Für Phenobarbital wird generell anerkannt, dass es eine enge therapeutische Breite gibt und bei Abweichen von der Dosierung rasch klinisch relevante negative Folgen für den Patienten eintreten können. Insofern gilt das in gleicher Weise auch für Primidon. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Zentgraf. – Wer möchte? – Niemand. Fragen der Bänke, der Patientenvertretung? – Keine. Herr Blume. Herr Blume stellt keine Frage, er gibt eine Stellungnahme ab.

Herr Prof. Dr. Blume (Einzelsachverständiger): Ich wollte nur ergänzen, was vorhin zur Bedeutung der Arzneiform ausgeführt wurde. Bei den Opioiden haben wir es diskutiert, und dies gilt für die Antiepileptika genauso. Auch da steuert die Arzneiform die Frage, welche Spiegel man erreicht und wie lange sie aufrechterhalten werden, sodass auch dort aus meiner Sicht die gleiche Forderung zu stellen ist, nämlich generell retardierte Arzneiformen von einer Substitution auszunehmen, weil auch durch die Zulassung nicht sichergestellt ist, dass am Ende des Dosierungsintervalls tatsächlich noch vergleichbare Situationen vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wimmer, bitte.

Frau Dr. Wimmer (Janssen-Cilag): Wir haben den Wirkstoff Topiramamat mit dem Handelsnamen Topamax, und wir sind auch der Meinung, dass es in die Liste aufgenommen werden soll. Ich möchte mich da Herrn Professor Blume anschließen und hinzufügen, dass es viele Erfahrungen gibt, dass es mit der Umstellung von einem Präparat auf das andere immer wieder zu Anfällen bei Patienten kommen kann bzw. die Anfallsfreiheit dann weg ist. Das ist für einen Patienten ein sehr einschneidendes Ereignis mit wirklich fatalen Folgen, das bis hin zum Entzug der Fahrerlaubnis reichen kann. Deshalb sollte man zum Schutz der Patienten von diesem Wechsel einfach absehen, und zwar nicht nur vom Original auf das Generikum, sondern auch vom Generikum auf das Original und auch in der Gruppe der Generika. Wenn man dann noch bedenkt – das haben wir gerade gehört –, dass durch die Festbetragsregelung die Substitution so gut wie keine Einsparung bringt, sondern eher Mehrkosten zu erwarten sind durch zusätzliche Medikamente oder Interventionen, dann sollte man auf jeden Fall diese Präparate von einer Substitution ausschließen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Anmerkungen zu diesem Punkt, Fragen? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage an Herrn Zentgraf. Sie sagten, 70 Prozent der Rezepte sind nicht mit einem Aut-idem-Kreuz versehen, obwohl es, wie Sie sagen, eigentlich notwendig wäre. Gibt es außer der Frage der Ökonomie, der Regressangst der Ärzte, noch andere Gründe, warum kein Aut-idem-Kreuz von den Fachärzten bzw. den Hausärzten gemacht wird?

Herr Dr. Zentgraf (Desitin): Aus unserer Sicht ist ein Grund sicherlich auch in der unterschiedlichen Sach- und Fachkenntnis zwischen Neurologen und Hausarzt zu sehen. In der Regel erfolgt eine Einstellung eines Antiepileptikums beim Facharzt. Die Weiterbehandlung erfolgt nicht in jedem Quartal, das ist in der Regel auch nicht notwendig, gerade bei einem stabil eingestellten Patienten, durch den Neurologen, sondern er sieht ihn vielleicht einmal im Jahr, wenn die Situation stabil bleibt, und die Zwischenrezepte werden durch den Hausarzt ausgestellt. Der Hausarzt ist aber per se kein Spezialist für die Therapie der Epilepsie mit Antikonvulsiva, so wie es ein Neurologe sein kann, gleichzeitig bewirkt er aber über die Hälfte der N3-Antiepileptika-Verordnungen in der Nachverordnung. Der Hausarzt steht natürlich noch viel stärker als der Neurologe auf der einen Seite unter dem Druck, nec aut idem nicht

zu setzen oder aut idem zuzulassen, weil er eine sehr viel breitere Palette von Produkten hat und dadurch eher Gefahr läuft, auf dieses Kreuz, auch wenn es notwendig sein sollte, zu verzichten. Da sehen wir den Hauptgrund. Der Neurologe mag das gegebenenfalls auch einmal sachgemäß vornehmen. Wie Sie wissen, ist Carbamazepin beispielsweise primär ein Antiepileptikum und wird auch größtenteils in der Epilepsie eingesetzt, es wird aber zum Teil auch bei Schmerzsyndromen eingesetzt. Sollte das einmal der Fall sein, stellt sich die Gefahr natürlich nicht so groß dar. Es ist aber nicht der hohe Anteil von 30 Prozent, den es hier auch beim Neurologen gibt. Es kann also auch einmal einen Grund geben, das wegzulassen. In der Regel ist der Grund da, es zu setzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Zentgraf. – Frau Hörsken, bitte.

Frau Hörsken: Sie haben am Ende Ihrer Ausführungen meine Frage eigentlich vorweggenommen. Ich wollte nämlich fragen, wie viel dieser nicht gesetzten Aut-idem-Kreuze beispielsweise im Facharztbereich eventuell auf andere Indikationen zurückzuführen sind, in denen der Wirkstoff eingesetzt wird. Haben Sie darüber Erkenntnisse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Zentgraf, Sie müssen jetzt Fragen beantworten, die hier eigentlich feste Kenntnis sind.

Herr Dr. Zentgraf (Desitin): Herr Dr. Carl kann da vielleicht noch kompetenter Auskunft geben. Wir haben aus dem Verordnungsindex Zahlen für die Verteilung zwischen den verschiedenen Indikationen. Ich habe die Zahl jetzt nicht exakt vorliegen, aber ich würde davon ausgehen, dass etwa 70 bis 80 Prozent der Verordnungen beispielsweise für Carbamazepin tatsächlich auch für die Therapie der Epilepsie sind. Bei Valproinsäure ist es deutlich mehr. Da spielen andere Indikationen wie Migräne, die zuletzt aus dem zugelassenen Off-Label-Use wieder herausgenommen wurde, eine deutlich untergeordnete Rolle. Valproinsäure genauso wie Primidon und Phenobarbital sind fast vollständig Antiepileptika.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Dr. Carl.

Herr Dr. Carl: Nachdem ich angesprochen worden bin: Genaue Zahlen liegen mir nicht vor, in welchen Indikationsbereich sich die Verordnungshäufigkeit bei Valproinsäure und Carbamazepin aufteilt. Carbamazepin ist nicht nur in der Schmerzprophylaxe des neuropathischen Schmerzes zugelassen, sondern auch in der Phasenprophylaxe bei bipolarer Störung, das kommt hinzu. Das Gleiche gilt für Valproinsäure, auch bei der bipolaren Störung zugelassen und zusätzlich im Off-Label-Bereich für die Migräneprophylaxe beim Erwachsenen. Ich schätze einmal, es handelt sich hier um eine Verordnungshäufigkeit von einem Viertel bei beiden Präparaten, die nicht antiepileptisch begründet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Das wird deckungsgleich sein mit dem, was Herr Zentgraf geäußert hat. Er hat gesagt, er geht davon aus, dass der Facharzt jedenfalls zu 70 Prozent das Kreuzchen setzt. Das passt dann so einigermaßen. Nach der Bauchevindenz kommen wir dem Ergebnis näher. Wir werden es aber dann auf der Basis von Zi-Daten und anderen Sachen noch nachprüfen.

Was haben wir sonst noch zu diesem Themenkomplex? – Nichts mehr. Dann können wir ihn abschließen.

Wir kommen zu den **Inhalativa bei Asthma/COPD**. Hier haben wir eine sehr breite und weite Auffassung, dass die Aufnahme von Inhalativa von den Stellungnehmern gefordert wird, dass vorgetragen wird, dass patientenindividuelle Therapie und Schulungen auf den jeweiligen Inhalator erforderlich seien, weil es eine große Unterschiedlichkeit der Systeme und hohe Fehlerquoten in der Anwendung gebe und Schwierigkeiten bei der Substitution nicht nur patientenindividuell aufträten. Das ist so die Masse der vorgetragenen Argumente. Wer möchte? – Herr Dr. Ingenhaag.

Herr Dr. Ingenhaag (GSK): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung und die Möglichkeit zur Stellungnahme. Wir möchten kurz auf die Inhalativa eingehen und warum sie sich aus dem Aspekt der Patientensicherheit ebenfalls ausdrücklich für eine Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste qualifizieren. Wie in unserer Stellungnahme schon dargelegt und auch von Ihnen eben kurz angesprochen, zeichnet sich die erfolgreiche Inhalationstherapie durch das Zusammenspiel von Wirkstoff, Darreichungsform und Inhalationsgerät aus. Hierbei spielt insbesondere die individuelle, patientenbezogene Auswahl des Inhalationsgeräts eine große Rolle für den Therapieerfolg, was auch durch zahlreiche Literatur belegt wird. – Frau Dr. Mohrlang wird kurz weiter ausführen.

Frau Dr. Mohrlang (GSK): Ich leite den medizinischen Fachbereich der GlaxoSmithKline. Ich ergänze die Ausführungen meines Kollegen um folgende Punkte. Zusätzlich zu den ausgeführten Argumenten möchte ich betonen, dass die sorgfältige Schulung und Kontrolle der Anwendung durch den Arzt eine wichtige Rolle spielen und so auch von den Leitlinien empfohlen werden. Dies in Ergänzung zur patientenindividuellen Auswahl. Dass hier ein Entwicklungsbedarf besteht, zeigt sich vor allem auch durch Aktivitäten der verschiedenen Fachgesellschaften. Ich möchte hier nur die Atemwegsliga nennen, aber auch andere Experten. Auch wir von der Firma selber unterstützen Fortbildung von Ärzten und Fachpersonal, um die Wichtigkeit von Training und korrekter Anwendung weiter voranzutreiben.

Mein zweiter Punkt ist, dass zahlreiche Studien und eine mittlerweile gute Evidenz zeigen, dass durch eine sorgfältige Schulung alleine der Therapieerfolg allerdings nicht gewährleistet werden kann. Hierbei beziehe ich mich insbesondere darauf: Wenn eine Substitution eines patientenindividuell ausgewählten Inhalators erfolgt ist, kann nicht alleine dann durch Nachschulung in jedem Fall gewährleistet sein, dass der Therapieerfolg sich auch einstellt. Weiterhin zeigen Studien, dass für bestimmte Patientengruppen nicht alle Inhalatoren zur Therapie geeignet sind und in diesem Fall ein Austausch auf ein ungeeignetes Gerät den Therapieerfolg ebenfalls wieder gefährden kann. Wir haben eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt, die unserer Stellungnahme beiliegt und selbstverständlich in aller Ausführlichkeit zur Verfügung gestellt werden kann.

Des Weiteren zeigt die Evidenz ebenfalls den Schulungsbedarf und den Einfluss von Schulungen auf die korrekte Anwendung, sodass wir uns selber in der Verantwortung sehen, zusätzliche Studien durchzuführen, um diese Evidenzlücken zu schließen. Prinzipiell gilt allerdings, dass im Rahmen der klassischen Zulassungsstudien, randomisiert und kontrolliert, wie sicher gut bekannt, es sehr schwierig ist, genau diese Punkte abzubilden. Aber auch da stellen wir uns dieser Herausforderung und wollen weitere Datenlücken schließen, um weitere Belege für die Nichtaustauschbarkeit von Inhalativa zu generieren.

Herr Dr. Ingenhaag (GSK): Frau Dr. Mohrlang hat angesprochen, dass eine korrekte und sorgfältige Schulung sehr wichtig ist. Des Weiteren wird immer angeführt, dass die Instrumente aut idem und pharmazeutische Bedenken durchaus ausreichend sein sollten. Das sehen wir nicht so. Im Allgemeinen werden zum Beispiel Aut-idem-Kreuze bundesweit eher uneinheitlich eingesetzt. Das heißt, wir haben hier einen regionalen Flickenteppich, was die Arzneimittelversorgung und aut idem und dann in der Konsequenz auch die Patientensicherheit angeht. Vielmehr zeigt eine genauere Betrachtung der regionalen Arzneimittelsteuerung, dass häufig versucht wird, das Setzen des Aut-idem-Kreuzes bzw. das Anmelden pharmazeutischer Bedenken zu reduzieren. Vielfach wird beispielsweise der Verzicht auf das Aut-idem-Kreuz positiv incentiviert, beispielsweise durch die Freistellung von der Richtgrößenprüfung. Das heißt, wir sind der Meinung, dass Schulung, aut idem und pharmazeutische Bedenken Instrumente sind, um dieses Risiko zu mindern, jedoch nicht ausreichend sind, um die Patientensicherheit auf lange Frist sicherzustellen. Vor diesem Hintergrund sehen wir als GSK die Aufnahme der Inhalativa in die Substitutionsausschlussliste als einen wichtigen Schritt an, die Patientensicherheit zu gewährleisten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Blume.

Herr Prof. Dr. Blume (Einzelsachverständiger): Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft hat zu dieser Frage ein Expertentreffen durchgeführt, über das auch in der Fachpresse berichtet wurde. Ich habe noch einmal um das Wort gebeten, weil dort Herr Dr. Voshaar, der auf diesem Sektor ein ganz besonders ausgewiesener Fachmann ist und über wirklich vielfältige und langjährige Erfahrungen bei der Therapie der Patienten verfügt, uns vor Augen geführt hat, dass es nicht nur die Trias – die eben angesprochen worden ist – von Arzneistoff, Formulierung und Device ist, sondern dass der Patient hierbei eine ganz entscheidende Rolle spielt. Beim Patienten – das war für viele bei dem Treffen sicherlich neu – gibt es doch beachtliche anatomische Unterschiede, die alleine aufgrund dieser unterschiedlichen Ausgangssituation dazu führen, dass die Devices nicht einfach austauschbar und bei jedem Patienten direkt einsetzbar sind. Ich kann das hier nur wiederholen und kann nur noch einmal auf die Stellungnahme, die Herr Dr. Voshaar mit mir zusammen gemacht hat, verweisen. Er konnte aus terminlichen Gründen heute leider nicht kommen. Ich persönlich fühle mich nicht kompetent, dies noch näher zu belegen. Aber die Datenlage ist offenbar so gravierend, dass dieser Punkt unbedingt Berücksichtigung finden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Blume. – Fragen zu diesem Komplex? – Bitte schön, Herr Schwenzer.

Herr Dr. Schwenzer: Sie haben das Thema Schulung von mehreren Seiten betont. Es ist sicherlich wichtig. Meine Frage: Welche Kenntnisse haben Sie hinsichtlich der Notwendigkeit der Schulungen? Ist es tatsächlich bei allen Patienten, in allen Situationen und bei allen Inhalativa nötig, oder gibt es da eine Abstufung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte die Frage beantworten? – Herr Schulz.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Herr Schwenzer, das haben wir in der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma ausdrücklich dargelegt. Jeder Patient, der Inhalativa anwendet, primär Patientinnen und Patienten mit Asthma und COPD, muss geschult werden. Es muss sicher-

gestellt werden, dass er das Inhalativum sachgerecht anwendet. Dafür gibt es eine Erstschtung durch den verordnenden Arzt, und in der Nationalen Versorgungsleitlinie ist dann auch der Apotheker aufgrund der vorhandenen Evidenz genannt. Das gilt für jeden Patienten. Danach stellt sich natürlich die Frage, ob der Patient das kann und ob er das nachhaltig kann und was dann ist, wenn er es nicht kann, und wie oft man versuchen muss, den Patienten auf dieses Device zu schulen, oder man nicht ein anderes nehmen muss. Ich sage das ganz allgemein. Das ist unabhängig von der Substitutionsausschlussliste. Ich möchte allgemein den Bedarf kennzeichnen. Der Bedarf in der Praxis ist – das wissen wir aus unseren Studien – enorm groß, auch bei Patientinnen und Patienten, die seit mehreren Jahren schon mit Inhalativa therapiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Alsdorf, bitte.

Frau Alsdorf: Ich bin Patientenvertreterin und gleichzeitig Asthma/COPD-Trainerin, das heißt, ich schule diese Patienten, und muss feststellen – ich schule seit mehr als 15 Jahren –, dass im Grunde genommen die Inhalationstechnik immer wieder überprüft werden muss. Es muss geschult werden. Es wäre grob fahrlässig, wenn man hier ein Medikament permanent austauscht. Nicht nur, wie Herr Dr. Blume sagt, dass auch von der Lunge her große Unterschiede bestehen, es ist auch die Handhabung. Da ist es ganz wichtig. Es wäre in diesem Sinne – das sieht der Deutsche Allergie- und Asthma-Bund so –, dass wir auf jeden Fall diese Sachen nicht austauschen sollten. Das wäre grob fahrlässig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur ein kleiner geschäftsleitender Hinweis, Frau Alsdorf. Sie sind heute als Patientenvertreterin hier, Sie sollten Fragen stellen.

Frau Alsdorf: Okay. Entschuldigung!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Auffassung der Patientenvertretung zu dem, was hier gesagt worden ist, wird danach in geschlossener Sitzung erörtert. Ich bringe hier dem geneigten Publikum auch nicht zur Kenntnis, ob ich das possierlich finde, was Sie vortragen, oder nicht, sondern ich nehme das mit der mir eigenen stoischen Gelassenheit entgegen, ohne mit der Wimper zu zucken, um mir danach ein Urteil zu bilden. Dies nur der guten Ordnung halber.

Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage vielleicht an Sie, Herr Schulz. Wir haben seit zehn Jahren ein Disease-Management-Programm für Asthma und COPD, aktuell sind ungefähr 1,6 Millionen Menschen eingeschrieben. Ist das in diesem Bereich eigentlich auch ein Problem, und würden die Ärzte da ein Aut-idem-Kreuz machen, wenn die Patienten speziell in diesem Programm sind und dort auch geschult werden, dass es wichtig ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulz.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Die Hinweise und die Kenntnisse, die wir haben, lauten, dass das unabhängig davon ist, ob ein Patient oder eine Patientin in einem DMP eingeschrieben ist oder nicht. Das ist ein ständiger Schulungsbedarf. Das ist nicht trivial, das will ich auch einmal sagen. Ich unterrichte das an der Universität mit den Studenten. Das jeman-

dem beizubringen, ist nicht trivial. Das ist insofern kein Vorwurf an jemanden, sondern es sind hochkomplexe Devices, bei denen ein ständiger Schulungsbedarf da ist. Wie gesagt, nach unseren Untersuchungen gilt dies für alle Patientinnen und Patienten, ob eingeschrieben oder nicht, ohne Unterschied.

Die Frage, die Sie auch noch gestellt hatten, ob es Unterschiede beim Aut-idem-Kreuz bei für die in DMP eingeschlossenen Versicherten versus nicht eingeschlossenen Versicherten gibt, ist meines Erachtens nicht untersucht. Das lässt sich aus den Daten, die wir jetzt haben, nicht ableiten. Das müsste anderweitig geklärt werden. Ich jedenfalls kenne keine Untersuchung dazu. Wenn ich meine Vermutung dazu äußern dürfte: Das hat keinen Einfluss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Köhler.

Herr Köhler: Um ein Wort unseres Vorsitzenden abzuwandeln: Hier handelt es sich nicht um ein Bauchgefühl, sondern um ein Lungengefühl. Liege ich da falsch in der persönlichen Erfahrung, dass nicht nur der einfache, schlichte Einzelfallpatient, der so gerne postuliert wird, sondern auch der Patient, der den sogenannten Fachkreisen angehört, die hier relativ häufig vertreten sind, womit ich natürlich nicht die Juristen meine, große Probleme in der praktischen Anwendung dieser Devices haben? Haben Sie da Erfahrungen, oder gibt es Kenntnisse der hier vertretenen Leistungsanbieter?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Schulz vor, jetzt werden Sie gefordert. – Ich sage jetzt einmal, ohne meine Unbefangenheit aufgeben zu wollen: Vielleicht gibt es auch einfach zu viele Devices, es sei denn, es gibt so viele anatomische Unterschiedlichkeiten, die eben beschrieben worden sind, die mir jetzt erstmals in dieser krassen Form von Herrn Blume vorgeführt worden sind. Das könnte am Ende des Tages auch eine Erklärung sein. Wenn ich nicht mehr austauschbar werden will, muss ich einfach ein solch exotisches Device wählen, dass dann so geschult werden muss, dass es der Raumfahrt gleichkommt – Apollo 13, Landung auf dem Mond –, auf einen anderen Applikator auszuweichen. Aber das ist ausdrücklich der Bauchevidenz geschuldet und ist nicht meine festgefügte Meinung. Ich sage dies einfach einmal. Ich habe mir bei dieser Diskussion überlegt: Du musst nur möglichst viele unterschiedliche Farben, auch bei den Tabletten, produzieren, und dann musst du das Röhrchen für Linkshänder und das Röhrchen für Rechtshänder machen, dann für andere, die es von oben einführen, und schon hast du den Substitutionsausschluss und die entsprechende Schulung der Patienten. Je komplexer das System ist und je mehr Komplexität geschaffen ist, ist es umso schwieriger, den Patienten umzustellen. Da ist die Frage, ob das nicht möglicherweise auch vom Ergebnis her getriggert werden kann.

Wenn mir jemand verlässlich sagen würde – Herr Blume hat sich schon gemeldet –, dass das alles den anatomischen Unterschiedlichkeiten des Menschen geschuldet wäre, würde ich es verstehen. Solange es nicht den anatomischen Unterschiedlichkeiten des Menschen geschuldet ist, wäre vielleicht meine Anregung an die Damen und Herren, die hier solche Applikationshilfsmittel erfinden, jenseits der farblichen Gestaltung zu versuchen, sie mit einem einheitlichen Handling auszustatten. Das könnte helfen, aber das hat, wie gesagt, mit der Substitutionsausschlussliste überhaupt nichts zu tun. Sie haben eben freundlicherweise gesagt, Herr Köhler, Fachkunde ist in diesem Bereich bei Juristen ja weniger vorhanden. Bei einer gewissen Fachöffentlichkeit – da Herr Kaltwasser und ich dem Berufsstand der Juristen zuzurechnen sind, Herr Kortland auch – müssen wir uns als Zuhörer einfach dem hingeben,

was hier gesagt wird. – Aber, Entschuldigung, wer wollte antworten? – Herr Schulz. Ich wollte Sie damit nicht demotivieren.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Einem Studium und einem erfolgreich abgeschlossenen Studium der Medizin, der Pharmazie oder einer erfolgreich abgeschlossenen Ausbildung als Krankenschwester oder Krankenpfleger ist es nicht immanent, dass man das dann kann. Es gibt Untersuchungen älterer Art, dass das damit nicht gegeben ist. Ich will versuchen, es noch einmal zu sagen. Der Punkt ist einfach: Wenn wir Patientinnen und Patienten auf ein System einstellen, müssen wir sicherstellen, dass die Patientin oder der Patient es so anwenden kann, dass es ein möglichst maximaler Therapieerfolg ist. Da gibt es teilweise sicherlich auch anatomische Besonderheiten zu berücksichtigen, aber primär ist es eine Frage von Fertigkeiten des individuellen Menschen, die unterschiedlich sind. Deshalb gibt es auch nicht das eine System, das bei jedem super geht, und die anderen gehen nicht. Dies zu der Frage, die Herr Hecken eben angedeutet hat: Ich mache ein Fancy-System. Vielmehr gilt es unabhängig von allen Systemen. Der Knackpunkt ist – diese Frage ist offen und nicht beantwortet –: Nehmen durch einen Austausch des Device diese Probleme zu oder nicht? Das kann man theoretisch annehmen, aber dazu müsste man das sicherstellen, was ich eingangs gesagt habe: dass die Patientinnen und Patienten das können und dass es durch den Austausch zu diesen Problemen kommen würde, und zwar unabhängig vom Device. Diese Untersuchung gibt es nicht. Es ist auch angeklungen, warum es sie vielleicht nicht geben kann. Die entscheidende Frage ist deswegen – so steht es in der NVL –: Ist eine Patientin oder ein Patient auf ein Device optimal eingestellt und kann damit gut umgehen, gibt es keinen Grund, dieses zu wechseln. Man sollte dies auch vermeiden. Da stellt sich dann die Frage, ob das von ärztlicher Seite durch Setzen des Aut-idem-Kreuzes so gemacht wird oder durch das Anmelden von pharmazeutischen Bedenken auf apothekerlicher Seite. Die Evidenz ist ganz klar: Wenn ein Patient mit einem Device wirklich gut umgehen kann – weil es so schwierig ist, weil wir alle enorm viel Zeit hineingesteckt haben und der Patient im asthmatischen Anfall sicher sein muss, dass sein Device auch funktioniert –, muss er sich auf dieses Device einhundertprozentig verlassen können, weil es sonst deletäre Folgen haben kann. Dann ist es wirklich nicht indiziert, dieses Device zu wechseln. Dafür muss dann die heilberufliche Verantwortung eintreten: sicherzustellen, dass das so ist. Zu der anderen Frage gibt es eben keine Untersuchungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schulz. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich sehe zumindest in meiner täglichen Praxis Unterschiede zwischen den COPD-Patienten und den Asthma-Patienten. Der COPD-Patient kann seine Inhalation durchaus einmal vergessen, er kann weiterleben, aber der Asthmatiker, der nur sein Spray vergessen hat, bekommt einen Asthmaanfall, weil er das Spray nicht dabei hat. Das ist eine in meinen Augen andere Situation. Bei den COPDlern hat man eine gewisse Zeit und Ruhe, den Austausch vorzunehmen, während ein Asthmatiker, der, wenn er aus der Apotheke herauskommt, das Ding sieht und es anders aussieht und plötzlich nicht mehr funktioniert, schon allein daraus einen Asthmaanfall entwickeln kann. Gibt es dazu irgendwelche Daten Ihrerseits?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulz.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Bezüglich der Frage der Schulung und des Beherrschens der Inhalationstechnik gibt es zwischen Asthma- und COPD-Patienten keinen Unterschied. Wir haben auch eine neue Gruppe von Patienten, die dazwischenliegt. Das sind diejenigen, die wir nie als klar asthmatisch oder klar COPD diagnostizieren konnten und die eine asthmatische Komponente haben und umgekehrt. Es gibt die neueste Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, 3. Auflage. Wahrscheinlich wird man auch in Deutschland bei der COPD dazu kommen, dass Patienten behandelt werden, wie sie symptomatisch sind, und dass man sich nicht Jahre darum bemühen muss, um eine Klassifikation zu finden, die am Ende nicht ganz eindeutig ist und sich im Laufe der Zeit auch ändert. Deshalb ist die Abnahme der inhalativen Kapazität ein entscheidendes Moment für die ständige Anwendung von Auto-Inhalern oder von Pulverinhalatoren. Ich brauche eine gewisse inspiratorische Flussstärke, um das zu gewährleisten. Wenn die in der COPD über die Jahre hinweg abnimmt, was nun der Fall ist, dann muss man auch da schauen, was man klinisch tut. Grundsätzlich gut untersucht ist, dass es zwischen klassischen COPD-Patienten und klassischen allergischen Asthma-Patienten, abgesehen von den Problemen mit Asthma, die bei kleineren Kindern noch auftreten, keine Unterschiede gibt, was die Fertigkeiten angeht. Das wäre auch kein Kriterium, wenn Sie danach fragen, ob man das irgendwie unterscheiden könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Es geht nicht um die Fertigkeit, sondern es geht um die Austauschsituation. Ich kenne es von meinen Asthmatikern, die das Zeug plötzlich nicht in der Tasche haben und einen Asthmaanfall bekommen, nur weil sie das Zeug nicht in der Tasche haben. Wenn sie jetzt in einer Situation sind, dass sie ein anderes Device sehen und erst einmal das Gefühl haben, damit komme ich nicht hin, reicht das möglicherweise aus, um den Asthmaanfall auszulösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulz, jetzt begeben wir uns in die Niederungen der Psychotherapie, wobei Niederungen nicht bedeutet – –

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Das ist richtig. Der Patient mit Asthma, der einen asthmatischen Anfall oder vielleicht sogar einen Status asthmaticus erlitten hat, hat ein ganz anderes Erlebnis seiner Lungenfunktionseinschränkung als ein Patient nach 40 Jahren Raucherkarriere, dem langsam die Luft wegbleibt. Es ist vollkommen richtig, dass Patienten mit Asthma völlig anders darauf reagieren. Jeder Wechsel, wenn das Device nur anders aussieht, es aber dasselbe Device ist, ist bei Patienten mit Asthma ein Problem. Es kann das gleiche Device sein, ein Turbohaler gegen einen anderen Turbohaler – der würde nicht unter diesen Austausch fallen –, dieses Problem bekommen Sie nicht weg, wenn man sagt: Alle Turbohaler sind zwar austauschbar, aber nicht gegen Autohaler oder gegen ein Dosieraerosol oder gegen einen anderen Pulverinhalator. Ein Turbohaler ist wie der andere. Die unterscheiden sich jetzt nicht, außer dass sie anders aussehen und anders heißen. Dieses Problem ist damit nicht weg. Sie haben völlig recht, das ist bei den Patientinnen und Patienten mit Asthma ein besonderes Problem, das man auch sehr gut verstehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Alsdorf.

Frau Alsdorf: Ich würde gerne wissen: Haben wir, wenn wir nur ein System zur Verfügung haben – wenn ich es richtig mitbekommen habe –, in diesem einen System auch eine andere Verfügbarkeit der Medikamente von jedem einzelnen Device? Kann ich jetzt ein Device wechseln, wenn ich ein sechsjähriges Kind und eine 75-jährige Oma habe, einfach von der Verfügbarkeit des Medikaments? Wenn ich von einem atemzuggetriggerten Medikament ausgehe, dann, so haben Sie gerade gesagt, muss ich darauf achten, welches Device ich nehme. Gibt es da auch noch Unterschiede? Denn für mich als Patientenvertreter ist es wichtig, dass der Arzt für mich als Patient und für viele Patienten das richtige aussucht. Das heißt, wenn wir von der Verfügbarkeit eines Medikaments sprechen, so ist das Asthma nicht eine Erkrankung der oberen Atemwege, sondern der mittleren bis unteren Atemwege. Dies würde mich jetzt noch interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schulz, Sie hatten sich als Erster bewegt, dann müssen Sie auch antworten.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Die Beamten sind heute schon sehr unter Beschuss geraten. – Ich hoffe, dass ich das richtig verstanden habe. Die 75-Jährige bleibt auch nach dem Austausch des Device die 75-Jährige. Natürlich versuche ich, für jeden Patienten anhand seines Alters, seiner inspiratorischen Kapazität, seiner Fertigkeiten, Gewohnheiten usw. das optimale Device herauszusuchen, keine Frage, und dann stelle ich sicher, dass die Patientin, der Patient das kann, und dann bin ich glücklich und zufrieden, denn die Daten sind eben so schlecht. Natürlich ändern sich die Verhältnisse im Laufe der Zeit. Bei COPD-Patienten nimmt die Lungenfunktion einfach so ab über die Jahre, das ist nicht umkehrbar, das ist ein Prinzip der Diagnose COPD. Da muss man klinisch schauen, ob das einmal gewählte Device auch das richtige ist. Da kann man nicht immer auf dem gleichen bleiben und sagen, jetzt kann der Patient das nicht mehr inhalieren. Man sieht dann klinisch in der Regel, dass die Lungenfunktion über die Zeit schlechter wird, als sie normalerweise wäre. Wenn ich bei einem Device bleibe, ist die Grundvoraussetzung vergleichbar. Was systemisch ankommt, was überhaupt in der Lunge ankommt, ist natürlich enorm patientenindividuell. 70 Prozent, 80 Prozent der freigegebenen Dosis werden sowieso verschluckt, und es kommen vielleicht 20 Prozent bis 30 Prozent in der Lunge an. Je nachdem, wie tief ich inhaliere und welcher Wirkstoff es ist, ist das relevant oder nicht relevant. Man muss auch noch zwischen Kortison und Beta-2-Agonisten und anderen Substanzen unterscheiden. Aber beim gleichen Device ist das nicht der große Unterschied. Die individuellen Unterschiede sind dann größer als die des Device, wenn das Device das gleiche ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schulz. – Herr Professor Blume, bitte.

Herr Prof. Dr. Blume (Einzelsachverständiger): Ich möchte mit einer Vorbemerkung beginnen, weil es, gerade als Herr Schulz von den 80 Prozent, die verschluckt werden, gesprochen hat, in der Runde an der einen oder anderen Stelle ein zustimmendes Nicken gab. Ich möchte dem nur ergänzend hinzufügen: Genau darin besteht das Problem: Wenn man bei 20 Prozent, die überhaupt nur ankommen, hinterher 5 Prozent mehr hat, sind das immerhin 25 Prozent der Dosis, die dann entweder mehr oder weniger dahin kommen. Genau dann, wenn die Verfügbarkeit gering ist – wie bei der Bioverfügbarkeit –, hat man das Problem, weil

schon kleine Unterschiede relativ zu der Dosis, die wirklich ankommt, einen hohen Anteil ausmachen.

Eigentlich wollte ich etwas anderes sagen. Herr Hecken, ich würde nicht so weit gehen, zu sagen, dass ich auf die Bemerkung, die Sie vorher gemacht haben – nicht die mit der Psychotherapie und den Niederungen, sondern davor –, Ihrerseits gewartet habe. Aber genau da sprechen Sie einen ganz entscheidenden Punkt an. Wenn wir Beobachtungen bei Patienten haben, dass es beim Austausch zu Problemen kommt – dazu gibt es eine Reihe von Untersuchungen –, dann muss man sich meines Erachtens zwangsläufig die Frage, die Sie direkt oder indirekt gestellt haben, vor Augen führen, nämlich: Gibt es dafür irgendwo eine Rationale, dass man dies verstehen kann und es über dieses psychologische Moment hinausgeht? Meine Antwort ist: Ja, bei den Devices ganz offensichtlich. Hier kann ich dem Ausschuss nur empfehlen, sich einmal konkret mit Herrn Voshaar darüber zu unterhalten, der für die Teilnehmer an den Expertentreffen wirklich überraschend auf anatomische Unterschiede bei den Patienten hingewiesen hat, die dazu führen, dass man mit dem einen Device einen Erfolg haben kann, mit einem anderen nicht. Wie gesagt, ich bin da nicht der Fachmann, ich kann das nur wiedergeben.

Ich möchte einen Schlenker zu einem Thema von vorhin machen. Leider ist auch Herr Müller-Schwefe heute nicht da, der zu dem Austausch der Opioiden Untersuchungen gemacht hat, die gezeigt haben, dass es bei dieser Substitution zu Problemen kommen kann. Er hatte mich seinerzeit angesprochen und hat gesagt: Herr Blume, wir haben das nicht erwartet, aber gibt es denn dafür irgendwo eine Rationale, schließlich sind es doch alles zugelassene Arzneimittel, und können denn solche Unterschiede bei den Arzneimitteln, wenn sie über Bioäquivalenznachweis denn zugelassen worden sind, überhaupt auftreten? Die Antwort ist: bei den Opioiden ja, weil die Zulassung und die Untersuchung im Rahmen der Zulassung gerade bei den Opioiden – da unterscheiden sie sich relevant von allen anderen Arzneimitteln – die Versorgungssituation beim Patienten nicht widerspiegeln können. Um Ihnen das einmal vor Augen zu führen: Das liegt daran, dass, wenn in der Zulassung Untersuchungen nach Mehrfachapplikation, also im sogenannten Steady State, durchgeführt werden, diese bei Opioiden nur gemacht werden können – an gesunden Probanden werden sie ja durchgeführt –, wenn gleichzeitig eine Opioidantagonisierung gemacht wird. Das ist die Voraussetzung dafür, dass es medizinisch überhaupt vertretbar ist, höhere Dosen von Opioiden bei gesunden Patienten ohne Risikopotenzial anzuwenden. Das aber führt dazu, dass ein wesentlicher Effekt der Opioiden, nämlich der auf die Veränderung der Physiologie im Magen-Darm-Trakt, nicht zu beobachten ist, der aber in der Therapie eine Rolle spielt. Durch die Opioidwirkung auf die Magenentleerung kommt es zu den Problemen, die man im Rahmen der Zulassungsuntersuchung nicht sehen kann.

Deswegen meine herzliche Bitte an Sie – ich bin sozusagen der Senior in dieser Runde –: In den Tragenden Gründen sehe ich eine Formulierung, dass die exploratorischen Querschnittsbefragungen ein erhebliches Verzerrungspotenzial haben. Dies bezieht sich genau auf die von Herrn Müller-Schwefe vorgelegten Studien, wenn ich es richtig verstanden habe. Es ist aus meiner Sicht unter Wissenschaftlern dann nicht angemessen, insbesondere dann nicht, wenn auch für die gegenteilige Position keine Evidenz da ist. Ich bitte Sie, diese persönliche Stellungnahme einmal zur Kenntnis zu nehmen. Aber so etwas – ich darf das so emotional sagen – ärgert mich. Ich finde es dann auch nicht angemessen, insbesondere wenn ich die heutige Diskussion sehe, wie mit dem Versuch, wissenschaftliche Argumente auszutauschen, hier in die Beratung hineingegangen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Blume, wenn wir jedes Mal emotional würden, wenn uns irgendetwas ärgern würde, wären wir von morgens bis abends emotional. Es ist üblich, dass wir in den Tragenden Gründen eine Position begründen und dass wir hier auch auf wissenschaftliche Verzerrungspotenziale hinweisen. Das ist eben das Wesen desjenigen, der einen Beschluss begründen muss und einen Beschluss zu begründen hat. Das ärgert manchmal das IQWiG, das ärgert manchmal die Fachgesellschaften, das ärgert manchmal die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, das ärgert manchmal auch mich, wenn ich überstimmt werde. Insofern sind wir da, glaube ich, einigermassen auf dem gleichen Niveau.

Was mir – ich will es ausdrücklich noch einmal sagen – wirklich seit Jahren bei diesen Diskussionen, die wir als Phantom- oder reale Diskussion an vielen Stellen führen, immer auf der Seele brennt, ist, dass wir die Systematik haben, dass der jeweilige Wirkstoff zusammen mit einem Inhalator zugelassen wird, dass – eben ist es angesprochen worden – es aber keine verbindlichen Standards, was Mindestanforderungen an die Inhalatoren etc. pp., die sie dann auch untereinander vergleichbar machen, gibt. Eben wurde gesagt, das geht in der Zulassungsstudie nicht, wahrscheinlich weil man die Patienten nicht so randomisieren kann oder Gott weiß was. Aber wenn wir es in Abhängigkeit von sicherlich gegebenen anatomischen Unterschieden bei der einen oder anderen Patientengruppe schaffen würden, hier zu sagen: Du hast bestimmte Prüfkriterien, und wenn ein Patient mit einer bestimmten Stärke daran zieht – das war das, was wir hier erörtert haben; es passt jetzt ganz schlecht, wie beim Ziehen an einer Zigarre oder Pfeife –, wird der eine dusselig, weil er so stark zieht, dass er so viel Wirkstoff in seinen Kopf oder wohin auch immer bekommt, und der andere nuckelt halt ein bisschen daran. Wenn es hier eine Vergleichbarkeit gäbe, wenn es so etwas wie eine Normung gäbe, dann könnte man sich die eine oder andere Diskussion an diesem Tage ersparen.

Das psychologische Moment – damit es mit der Psychotherapie nicht in den falschen Hals kommt – ist eine Diskussion, die haben wir zum Beispiel bei den Rabattverträgen geführt. Es gibt eine ganze Reihe von Patienten, die Therapien mit sehr starken Arzneimitteln machen, die unmittelbar mit ihrem Wohlbefinden zusammenhängen, die das Gefühl haben: Wenn ich statt des 22 Jahre genommenen Notfalltablettchens, das ich immer im kleinen Schächtelchen mit mir herumtrage, jetzt ein orangefarbenes Tablettchen drin habe und das Herz auf einmal zu rasen anfängt, gerate ich in Panik, und diese Panik kann dann möglicherweise den entsprechenden Zustand auslösen, wie ihn Herr Rodewyk beschreibt. Deswegen will ich dieser psychologischen Komponente an dieser Stelle nicht die primäre Bedeutung beimessen. – Frau Maaser hatte sich gemeldet.

Frau Maaser: Ich will auf die Inhalativa bei Asthma und COPD zurückkommen. In den schriftlichen Stellungnahmen ist unter anderem darauf hingewiesen worden, dass es durchaus Unterschiede in der Behandlung des akuten Zustandes und der Dauertherapie gibt. Gibt es irgendwelche konkreten Daten und Belege, dass die Problematik unterschiedlich ist, was den Austausch angeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Blume, bitte.

Herr Prof. Dr. Blume (Einzelsachverständiger): Diese Frage ist bei dem Expertentreffen ausführlich besprochen worden, auch mit der Fragestellung: Sollte man möglicherweise be-

stimmte Gruppen von Inhalativa von der Forderung, sie von dem Austausch auszuschließen, ausnehmen? Da war eines der Argumente – das will ich nur berichten –, dass derjenige, der im akuten Anfall mit einem Präparat mit einem Sprühstoß nicht den gewünschten und erforderlichen therapeutischen Effekt erlangt, sofort nachdosieren wird, bis er den Effekt hat. Das war ein wichtiges Argument dafür, dass daraus kein Risiko für den Patienten resultieren könnte. Dennoch haben die Pulmologen, die dort waren, gesagt: Ja, das ist aber eigentlich nicht das, was wir bei der Austauschbarkeit von Produkten erwarten, und haben sich dann doch entschieden – das war in der Gruppe aber nicht einheitlich –, dafür zu plädieren, sie auszunehmen. Aber ganz eindeutig ergibt sich für den Patienten im akuten Geschehen dann die Möglichkeit, sich selbst zu helfen, zumindest war das dort so angemerkt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen dazu? – Keine.

Dann gehen wir zum Bereich der **Dermatika** über. Auch hier gibt es eine ganze Reihe von Stellungnahmen, die die Aufnahme von Dermatika generell fordern, mit dem Argument, die jeweilige dermatische Grundlage beeinflusse unabhängig vom Wirkstoff die therapeutische Wirkung und könne auch eine Eigenwirkung haben. Deshalb seien kontaktallergische Reaktionen auf Hilfsstoffe möglich. Es gab auch noch einmal den Hinweis, dass bei der Zulassung nur vergleichende klinische Studien vorgelegt werden müssten, aber keine Bioäquivalenzuntersuchungen. Es gab den Hinweis auf die praktische Durchführung, die Bezeichnung der galenischen Grundlagen sei nicht vereinheitlicht, sodass es für den Verordner im Extremfall gar nicht möglich sei, zu sagen, was jetzt die Trägersubstanz und was da nach einem einheitlichen Standard drin sei. Schwierigkeiten bei der Substitution träten regelhaft nicht patientenindividuell auf, sondern in anderen Bezügen, sodass ein genereller Substitutionsabschluss möglich wäre. Darüber hatten wir bei der letzten Tranche schon ausführlich gesprochen. Wir haben gesagt, wir adressieren das einmal nach hinten und beschäftigen uns damit hier in der 2. Tranche. – Wer möchte dazu den Anfang machen? – Herr Professor Wohlrab.

Herr Prof. Dr. Wohlrab (DDG): Ich möchte die Gelegenheit nutzen, Ihnen quasi die Grundauffassung der dermatologischen Ärzteschaft zur Sonderstellung von externen Dermatika kurz darzustellen und zu erläutern. In der Tat haben wir bei epikutan, also äußerlich auf die Haut aufgetragenen, in der Regel halbfesten Arzneistoffformen die Besonderheit, dass wir nicht nur in der Wirksamkeit einer Zubereitung auf die pharmakodynamischen Eigenschaften einer Wirksubstanz abheben, sondern insbesondere die Pharmakokinetik und die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs in dem Bereich der Haut, in dem der Wirkstoff wirken soll, dadurch steuern, dass wir eine sogenannte Grundlage, ein Vehikelsystem, einsetzen. Bedenken Sie bitte auch, dass die Zubereitung auf erkrankte Haut erfolgt. Das heißt, dass Wissen um die Veränderungen im Bereich der erkrankten Haut mit Bezug auf die Indikation notwendig ist und den therapeutischen Effekt wesentlich mit beeinflusst durch die Auswahl eines, wir sagen dazu: galenischen Konzepts. Dabei ist von Bedeutung, dass wir den Transport eines Wirkstoffs, der bestimmte physikochemische Eigenschaften hat, dadurch steuern, dass wir ein entsprechendes Transportsystem, ein Vehikelsystem auswählen, das wir nicht nur an der Eigenschaft des Wirkstoffs orientieren, sondern am Hautzustand. Ich sage bewusst „Hautzustand“, weil das auch den Begriff der Indikation weitet. Wir haben also bei vielen Dermatosen im anfänglichen akuten Zustand eine Initialphase der Therapie. Durch die beginnende Hei-

lung verändert sich das Hautorgan, sodass wir dann auch gezielt das Vehikelsystem ändern, um dann eine günstigere Pharmokinetik für den Wirkstoff zu erzielen.

Wir müssen noch einen zweiten Grund berücksichtigen, die Eigenwirkung des Vehikels. Sie hatten es angesprochen. Man kann sehr vereinfacht sagen, dass man für den Transport im Grunde drei Hauptbestandteile verwendet: Wasser, Öl und eine Substanzgruppe, die quasi die Vermischung dieser beiden Phasen miteinander realisiert, die Emulgatoren. Für die Eigenwirkung dieses Vehikels ist es nun ganz entscheidend, welche Wirkphase außen unmittelbar Kontakt mit der Haut hat. Diese Darreichungsformen haben Namen. Sie kennen Cremes, Sie kennen Salben. Ein großes Problem ist es, dass diese nicht klar definiert sind für die Bezeichnung von Arzneimitteln. Es bedeutet, wir können, wenn wir die Austauschbarkeit von Cremes betrachten, nicht automatisch davon ausgehen, dass wir dasselbe galenische Konzept austauschen und damit die Eigenwirkung des Vehikels für die Indikation nutzen, sondern wir müssen befürchten, dass es zu einem ungünstigen Austausch kommt, zum Ändern der galenischen Form und damit, dass die Eigenwirkung des Vehikels nicht nur nicht für den therapeutischen Effekt genutzt werden kann, sondern auch ungünstige Eigenschaften haben kann. Es gibt dazu praktische Beispiele. Wenn man eine akute Entzündung bei einem Patienten mit einer Neurodermitis therapieren möchte und mit einer sogenannten Öl-in-Wasser-Emulsion eine hydrophile Creme benutzt und es gegen eine Wasser-in-Öl-Zubereitung ausgetauscht würde, dann hätte man sehr stark okklusive Effekte und würde befürchten müssen, dass die bakterielle Besiedlung, die bei diesen Patienten sehr häufig auftritt, sich möglicherweise verstärkt und damit dem therapeutischen Effekt nicht nur entgegenwirkt, sondern gegebenenfalls sogar den klinischen Befund verschlechtert. Das heißt, in der Betrachtung des therapeutischen Konzepts spielt nicht nur der Wirkstoff eine Rolle, sondern auch die Wahl des richtigen Vehikelsystems, und das adaptiert an den jeweiligen Hautzustand, der zum Teil etwas mit der Indikation zu tun hat, aber sich während eines therapeutischen Prozederes ändert.

Hinzu kommen andere Argumente, und zwar, dass wir Hilfsstoffe in den Zubereitungen haben, die zum Beispiel die Konservierung einer Zubereitung realisieren, die die Konsistenz adaptieren. Wie Sie wissen, gibt es verschiedene Formen von Kontaktallergien. Das heißt, wenn wir Patienten mit Topika behandeln, die auf bestimmte Inhaltsstoffe eine nachgewiesene Sensibilisierung und dann auch kontaktallergische Reaktionen aufweisen, können wir ärztlich durch die Austauschbarkeit der einzelnen Vehikel dann nicht mehr kontrollieren, ob diese Inhaltsstoffe quasi appliziert werden und möglicherweise dann den Patienten entsprechenden Schaden zufügen. – Dies quasi in Kürze aus ärztlicher Seite als Stellungnahme dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wohlrab. – Weitere Anmerkungen dazu? – Herr Dr. Kresken.

Herr Dr. Kresken (GD): Ich möchte aus Sicht einer interdisziplinären wissenschaftlichen Gesellschaft, der Gesellschaft für Dermopharmazie, das unterstützen, was Herr Professor Wohlrab für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft vorgetragen hat. Bei den topischen Dermatika haben wir es mit der Besonderheit zu tun, dass wir hier eine Arzneimittelgruppe haben, wo das Trägersystem, die Galenik, nicht nur Träger des Arzneistoffs ist, sondern an der Eigenwirkung des Arzneimittels in nicht unerheblichem Umfang beteiligt ist. Es gibt klinische Studien zu bestimmten Indikationen, in denen sich gezeigt hat, dass die Placeborate

bei gut ausgewählter Formulierung, bei gut ausgewähltem Vehikel in dem Bereich bis 30, 35, manchmal 40 Prozent geht. Wenn Sie den gleichen Wirkstoff in gleicher Konzentration in ein anderes Vehikel übertragen, dann kann es passieren, dass dieser Effekt, die 30 bis 40 Prozent, gegen null zurückgeht und im Grunde der Wirksamkeit des Arzneimittels verloren geht. Diese Problematiken können weder der verordnende Arzt noch der abgebende Apotheker überblicken und folglich nicht durch das Aut-idem-Kreuz oder das Geltendmachen von pharmazeutischen Bedenken ausschließen. Deshalb plädieren wir unbedingt dafür, aufgrund dieser Besonderheiten die topischen Dermatika als Ganzes in die Substitutionsausschlussliste aufzunehmen, und unterstützen damit im Grunde das, was die Zulassungsbehörden als Kriterium für die Zulassung wirkstoffidentischer Topika fordern. – Deshalb würde ich gerne meiner Nachbarin, Frau Dr. Straube, die beim BfArM tätig ist und auch als Repräsentantin unserer Gesellschaft hier zugegen ist, die Möglichkeit geben, das aus Sicht der Zulassungsbehörde zu begründen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Straube.

Frau Dr. Straube (GD): Ich kann das nur in Gänze unterstützen, was bereits Herr Professor Wohlrab und Herr Dr. Kresken gesagt haben. Auch ich bin Hautärztin in klinischer Praxis, aber auch für die Zulassungsbehörde tätig und darf jetzt nicht nur das BfArM, sondern auch die Gesellschaft für Dermopharmazie repräsentieren. Wir haben festgestellt, dass selbst zwischen Präparaten mit gleicher Wirkstoffkonzentration und gleicher Hilfsstoffzusammensetzung Unterschiede auftreten können in einer Größenordnung zwischen wirkstoff- und vehikelidentischen Präparaten, jedoch mit abgestuftem Wirkstoffgehalt, was die Bedeutung des Vehikelsystems noch einmal unterstützt. Wir haben ein Regelwerk, auch wenn es „nur“ Leitlinien sind. Wenn wir die EMA-Leitlinien bemühen, so ist es in diesem Kontext die besonders relevante Leitlinie für die topische Anwendung von Arzneimitteln, „Clinical requirements for locally applied, locally acting products“. So heißt es im Original. Darin wird das zum Ausdruck gebracht. Wir versuchen in Beratungsgesprächen bei Zulassungsanträgen immer zu vermitteln, dass neu zuzulassende Arzneimittel auch bei gleichem Wirkstoffgehalt immer über einen individuellen klinischen Wirksamkeitsnachweis charakterisiert werden müssen. In-vitro-Studien können zum gegenwärtigen Zeitpunkt allenfalls supportiv, aber niemals als Surrogat angewendet werden. Das heißt, die klinische Prüfung wird – von begründeten Ausnahmefällen abgesehen – gefordert, um diesen Besonderheiten des soeben Gesagten gerecht werden zu können.

Wir müssen noch einmal ganz spezifisch unterscheiden zwischen der Wirksamkeit und der Wirkung. Die Wirkung ist wirkstoffbezogen, und die Wirksamkeit ist das Resultat einer komplexen Interaktion zwischen Wirkstoff, dem Wirkstoffträger des Vehikels und dem Erfolgsorgan Haut. Die Haut ist ein sehr komplexes Organ, wir haben verschiedene Lokalisationen, verschiedene Epidermisdicken. Auch die kranke Haut, die im Vordergrund steht, weswegen natürlich die Arzneimittel entwickelt werden, muss berücksichtigt werden. Wir haben eine gestörte Funktion der epidermalen Barriere. Wir haben die verschiedenen Dermatosen mit ihren Eigenheiten zu berücksichtigen. Um das angeführte Beispiel der Antimykotika zu nehmen: Bei Nagellacken, je nachdem, wie hydrophil sie sind, bedarf es bei dem einen vorher einer Aufrauung des Nagels, bei dem anderen eher nicht, um vergleichbare Wirksamkeiten zu erzielen. Bei den akuten Dermatosen wissen wir – Herr Professor Wohlrab hat zum Bei-

spiel die Neurodermitis genannt –, je akuter die Phase, desto wichtiger ist das Vehikel, und je chronischer, desto wirkstoffbezogener wird das Ganze.

Daher für mich naheliegend und konsequent, die Topika aufgrund ihrer Besonderheiten in die Substitutionsausschlussliste aufzunehmen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Straube. Nur eine Frage zur Präzisierung für das Protokoll. Bei mir ist nur eine Stellungnahme der Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. eingegangen. Auch Sie sind als Vertreterin der Gesellschaft für Dermopharmazie gemeldet. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, vertreten durch den Präsidenten oder einen legitimierten Vertreter, hat hier keine Stellungnahme abgegeben. Für wen haben Sie hier jetzt gesprochen, für das BfArM oder für die Deutsche Gesellschaft für Dermopharmazie?

Frau Dr. Straube (GD): Für die GD.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke. Denn das ist sehr wichtig, damit das im Protokoll entsprechend klargestellt ist. – Herr Wenzel.

Herr Wenzel: Mir bleibt heute eine besondere Rolle. Ich muss unseren themenbezogenen Patientenvertreter, Herrn Kunz, der leider erkrankt ist und heute nicht hier sein kann, vertreten und seine Rolle übernehmen. Er hat mir eine große Anzahl sehr differenzierter Fragen zugeleitet, mit der Bitte, diese hier den Stellungnehmern vortragen zu dürfen. Ich möchte einfach vorschlagen, dass ich der Reihe nach die Personen oder die Gesellschaften anspreche, die Herr Kunz hier zusammengefasst hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, tun Sie das, Herr Wenzel, das wird alles seinen Sinn und Zweck haben. Wir kennen diese Fragen, die immer auch völlig offen und transparent gestellt sind und die Ergebnisse, die da kommen, nicht ahnen lassen. Bitte schön.

Herr Wenzel: Gleich mehrere Fragen an die Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Das ist Herr Wohlrab. Da fragt Herr Kunz: Welches sind denn konkret und genau die relevanten klinischen Beeinträchtigungen, die nicht patientenindividuell sind?

Herr Prof. Dr. Wohlrab (DDG): Wir hatten schon versucht auszuführen – insofern ist es etwas redundant –, dass der therapeutische Effekt ganz wesentlich durch das Vehikelsystem bedingt wird. Die Wahl eines falschen Vehikelsystems für den entsprechenden Hautzustand könnte zwei Konsequenzen haben, und das hat es leider häufig auch in verschiedenen therapeutischen Behandlungssituationen. Zum einen ist der therapeutische Effekt zu niedrig, dass es quasi Abstriche am Effekt gibt, an der Wirksamkeit der Präparation, zum anderen gilt zu befürchten, dass unerwünschte Effekte in einem nicht akzeptablen Maß vermehrt auftreten. Ich hatte vorhin das Beispiel mit der bakteriellen Superinfektion angeführt. Es gibt aber durchaus noch andere Hinweise. Denken Sie zum Beispiel an die Gruppe der Glukokortikoide. Da ist das Penetrationsverhalten zum Beispiel bei sehr lipophilen Zubereitungen völlig anders in bestimmten Regionen. Es kann sogar zu einer systemischen Bioverfügbarkeit kommen, die den Patienten dann insbesondere beim mittel- und langfristigen Gebrauch dieser Präparate gefährden kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wenzel, die nächste Frage.

Herr Wenzel: Die nächste Frage unseres themenbezogenen Patientenvertreters betrifft vielleicht das, was Sie jetzt schon angesprochen haben: Ist es richtig, dass es für in Deutschland zugelassene topische Arzneimittel bezüglich einer Substitution untereinander bei gleicher Wirkstärke und gleicher Darreichung keine Studien gibt, die Aussagen zur Unbedenklichkeit der galenischen Konzepte bei einer Substitution von Arzneimitteln untereinander treffen, weil die Wirkung topischer Arzneimittel nur unter Beachtung des galenischen Konzepts beurteilt werden darf? Fordern Sie solche Studien zur Unbedenklichkeit bei Substitutionen von topischen Arzneimitteln?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Frage geht wieder an die DDG? – Okay.

Herr Prof. Dr. Wohlrab (DDG): Eine kurze Antwort: In der Tat gibt es für ganz wenige Ausnahmen Head-to-Head-Vergleiche, dass man also unmittelbare Vergleiche zwischen den einzelnen Präparaten hat. Daher muss man davon ausgehen, dass, wenn es überhaupt eine akzeptable Datenlage gibt, sie sehr niedrig ist und keineswegs so ist, dass man generell von einer Austauschbarkeit und Bewertung dieser Dinge aus wissenschaftlicher Sicht ausgehen kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Professor Wohlrab, von mir eine Frage: Gibt es solche Studien, sind die veranlasst, oder wie ist die Situation?

Herr Prof. Dr. Wohlrab (DDG): Für einzelne Präparate – in der Regel sind das die schon angesprochenen generischen Zulassungen, wo ein Präparat, das sich neu im Markt etablieren will, die therapeutische Äquivalenz nachweisen muss – gibt es Studien, die allerdings nicht immer öffentlich zugänglich sind. Das müsste man dann recherchieren. Aber in der Breite liegt der Head-to-Head-Vergleich nicht vor.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. – Herr Wenzel, die nächste Frage.

Herr Wenzel: Wir bleiben bei derselben Gesellschaft. Ich bin, wie gesagt, nicht der Fachmann für dermatologische Präparate, sondern in diesem Moment nur die Stimme des Herrn Kunz und frage an dieser Stelle deshalb: Bestätigen Sie, dass die in der Stellungnahme der Firma Leo zitierten Arbeiten von Tsai, Woodford und Stoughton evident belegen, dass topisch applizierte Salicylsäure und kortikoidhaltige Dermatika zur Therapie einer Schuppenflechte je nach galenischem Konzept unterschiedliche Spiegel der Bioverfügbarkeit an der Lokalisation haben? Ist der Spiegel der Bioverfügbarkeit zum Beispiel im Gesicht, im Genitalbereich, im Bauchnabel oder auf der Kopfhaut medizinisch bezüglich einer Substitution völlig irrelevant für den Patienten mit Schuppenflechte?

Herr Prof. Dr. Wohlrab (DDG): Ich kenne die Stellungnahme der Firma Leo nicht. Wir können sie nachher vielleicht selber fragen, denn ich habe gehört, dass Vertreter zugegen sind. Grundsätzlich kann man sagen, dass bekannt ist, dass Salicylsäure in Kombination mit Glukokortikoiden – eine gängige und standardisierte Therapieform bei Patienten mit Schuppenflechte – tatsächlich in Abhängigkeit von der Lokalisation nicht nur die Bioverfügbarkeit des Glukokortikoids verändern, sondern im ungünstigsten Fall auch die systemische Bioverfüg-

barkeit von Salicylsäure realisieren kann. Das kann insbesondere bei Patientengruppen wie Kindern, die ein besonderes Verhältnis von Körperoberfläche zum Körpervolumen bieten, zu systemisch relevanten Dosen führen. Es ist also sehr stark von der Lokalisation der Applikation der Zubereitung abhängig. Das ist korrekt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. Ich habe gerade gesehen, Herr Dr. Hutt, Sie nickten gerade so verständig. Sie müssten dazu jetzt eigentlich etwas sagen können.

Herr Dr. Hutt (Leo): Ich bin jetzt ein bisschen irritiert. Ich dachte, erst einmal dürfen alle vortragen, die ihre Stellungnahme abgegeben haben, bevor Fragen dazu gestellt werden. Es passt aber.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Verfahrensordnung sieht etwas anders aus. Sie sind Teil einer Anhörung, aber alle Bänke dieses Gremiums sind in der Lage und dürfen Fragen stellen. Das ist Sinn und Zweck der Anhörung.

Herr Dr. Hutt (Leo): Sehr schön. Auch besten Dank dafür, dass wir die Gelegenheit haben, mitzudiskutieren. – In unserer Stellungnahme haben wir in der Tat ausgeführt, um insbesondere bei chronischen Hauterkrankungen am Beispiel der Patienten mit Schuppenflechte zu verdeutlichen, dass es entsprechende Unterschiede gibt, die sich auch in der Literatur belegen lassen. Leo Pharma ist ein pharmazeutisches Unternehmen, das sich vor allen Dingen mit der Forschung und Entwicklung von topischen Dermatika befasst. Wir haben in unserem Portfolio, wenn wir die Behandlung der Schuppenflechte nehmen, Calcipotriol-plus-Betamethason-Produkte. Die sind teilweise ganz unterschiedlich in der galenischen Formulierung. Da gibt es Salben, Creme und Gel. Entsprechend unterschiedlich ist dann die Fachinformation, also die Zulassung. Unterschiedlich wird es dann auch vom Dermatologen eingesetzt. Herr Professor Wohlrab hat in seinen Ausführungen deutlich gemacht, dass es gerade bei chronischen Hauterkrankungen wie der Psoriasis wichtig ist, dass man genaue Kenntnis darüber hat, wo die Läsion behandelt wird. Das macht im Hinblick auf das Risiko für den Patienten doch einen gravierenden Unterschied. Wir gehen also davon aus, dass es wichtig ist, das therapeutische Verhältnis zwischen behandelndem Arzt und dem Patienten sicherzustellen. Das geht halt nur, wenn man genauere Kenntnis über die Lokalisation, über die befallene Haut hat, insbesondere bei Grenzflächen Schleimhaut/Haut, oder aber Unterschiede zwischen Gesichtsporiasis, Körperpsoriasis und Kopfpsoriasis. Das muss Beachtung finden. Das schlägt sich nieder, wenn sichergestellt ist, dass nicht ausgetauscht werden kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. – Das heißt aus meiner Sicht auf die Frage von Herrn Wenzel mittelbar und unmittelbar: einfach ja.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Hutt (Leo): Sie haben es sehr gut zusammengefasst, danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wenzel, eine weitere Frage?

Herr Wenzel: Wenn wir gerade bei der Firma Leo sind: Herr Kunz fragt ganz einfach und klar: Gibt es generische Dermatika?

Herr Dr. Hutt (Leo): Einfache und klare Antwort von mir: Es gibt aus unserer Sicht keine Generika, es gibt wirkstoffgleiche Dermatika.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, klare Antwort. – Weitere Fragen, Herr Wenzel? Setzen Sie erst einmal fort. Sind es noch viele? Vielleicht könnte man die etwas wesentlicheren herausgreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es waren doch, glaube ich, fünf Seiten. Komm, lesen Sie sie vor.

Herr Wenzel: Es waren sehr viele Seiten. – Vielleicht zusammenfassend in Richtung der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Da stellt sich die Frage: Gemäß Apothekenbetriebsordnung sind Apotheker verpflichtet, den Patienten zu beraten. Woher wissen Apotheker, dass ein Patient und nicht der Bote das Rezept vorlegt? Wie beraten Sie diesen Patienten persönlich? – Frage von Herrn Kunz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer will das beantworten? – Herr Professor Schulz, herzlichen Glückwunsch.

(Heiterkeit)

Wenn der Doktor mir etwas aufschreibt, geht auch meine Frau in die Apotheke. Wie stellen Sie sicher, dass meine Frau ich bin? Bitte, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Vielen Dank für die Glückwünsche, Herr Hecken. Ich versuche den Zusammenhang mit der Substitution herzustellen. Dafür sind wir jetzt hier. Es ist tatsächlich ein Problem, wenn Patientinnen und Patienten aus welchen Gründen auch immer nicht selber mit ihren Rezepten in die Apotheke kommen. Das macht die Beratung nicht einfach. Es ist in das heilberufliche Ermessen des Kollegen dort gestellt, inwieweit er diese Beratung als gegeben ansieht. Die kann teilweise auch mit pharmazeutischem Personal als Boten geleistet werden, bei den Patientinnen und Patienten zu Hause. Das muss man im Einzelfall sehen. Dinge wie Inhalationstechnik kann ich auch Ihrer Frau gerne vermitteln, aber dann wird es schwierig, das Ihnen zu vermitteln. Das hat Grenzen, keine Frage. In der Regel muss man das natürlich auch erkennen.

Wenn die Angaben auf dem Rezept anhand des Namens und damit des Geschlechts und des Alters oder der Status des Versicherten das nicht hergeben, dann ist das im Gespräch zu klären. Es gehört einfach dazu, zu schauen, ob man den Betroffenen oder einen Boten vor sich hat. Umso schwieriger wird es, wenn Kinder in die Apotheke geschickt werden, um Medikamente zu holen. Dafür gibt es klare Richtlinien der Bundesapothekerkammer, die auch öffentlich sind, wie sich die Kolleginnen und Kollegen verhalten sollten. Insgesamt – da haben Sie recht – ist das ein enorm schwieriger Prozess und sollte auf keinen Fall die Regel sein, sondern die Ausnahme, die immer begründet sein kann, zum Beispiel im Krankheitsfall. Dann stellen die meisten Apotheken das eben durch Botendienst häufig auch mit pharmazeutischem Personal sicher, sodass die Patientin, der Patient am Krankenbett zu Hause dementsprechend beraten werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist mir in der Praxis noch nicht oft begegnet, aber das liegt wahrscheinlich daran, dass meine Frau dann doch glaubhaft meine Person vertritt.

Ich stelle es mir auch vor, wenn der Zivi aus dem Altenheim kommt und die Rezepte für 122 Patienten dann in der Apotheke einlöst, der muss ein großes Gedächtnis haben und wird das sicher fachkundig vermitteln können. Dass da dann Beratung oder Anleitung vor Ort stattgefunden hat – okay, Sie wissen es besser, was heilberufemäßig notwendig ist.

Wenn ich den Sinn der Frage zu ergründen versuche, wäre die Folgerung, dass man im Prinzip alle Wirkstoffe auf die Substitutionsausschlussliste setzen müsste – um das abzukürzen –, denn solche Situationen können sich überall ergeben. Auch wenn vermeintlich harmlose Medikamente, bei denen der Austausch keine große Rolle spielt, eine andere Farbe haben, kann es bei einem alten Patienten, der 30 Jahre immer die grüne Tablette genommen hat, schon zu traumatischen Erfahrungen führen, wenn er auf einmal eine rosa Tablette bekommt. Dann heißt es: Oh Gott, ich habe jetzt die falsche Tablette. – Das war die Diskussion, die wir bei den Rabattverträgen geführt haben, bei allen anderen Sachen.

Wir gehen davon aus, dass der Apotheker natürlich abzuschichten hat: Wann ist wirklich eine persönliche Beratung des Patienten erforderlich, wann ist der Bote so verständig, dass man es ihm mitgeben kann und man die Anleitung an den Applikationsgeräten jetzt nicht gegenüber der Mutter macht, die es wieder dem Vater erklärt, das ist ganz klar. In der Realität bei einer zunehmend multimorbider werdenden Klientel und Patienten, die häufig nicht mehr mobil sind und der Weg in die Apotheke schon sehr problematisch ist, haben wir es sehr häufig mit dieser Botenproblematik zu tun. Die, die dann abends möglicherweise die Medikamente bringen, beraten nicht. Wie oft der Apotheker oder geschultes Personal den Patienten in seiner Häuslichkeit aufsucht, müsste man vielleicht einmal im Rahmen des Innovationsfonds bei der Versorgungsforschung evidenzbasiert zu ergründen und zu belegen versuchen. – Herr Professor Schulz.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Nur zu Ihrem Beispiel: Es ist natürlich ein Unterschied, Herr Hecken, ob Sie ein Alten- und Pflegeheim mit Pflegepersonal haben, das sich auch um die Medikation kümmert. Dann muss natürlich das Pflegepersonal geschult werden, was die Applikation der Medikamente anbelangt. Wenn die Menschen alleine nicht mehr in der Lage sind, ihre Medikation durchzuführen, muss das natürlich im Alten- und Pflegeheim für sie geleistet werden. Das Gleiche gilt auch für die ambulante Pflege. Das muss man davon sicher unterscheiden. Dieses Problem nimmt zu. Ob das jetzt etwas für den Innovationsfonds ist, weiß ich nicht. Sie schreiben das ja aus, und wir werden uns dann bewerben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich stelle es mir vor – ich will die Debatte nicht künstlich verlängern –, Sie haben Pflegepersonal im Altersheim, da sind drei Leute, wenn Sie 150 Bewohner haben, rund um die Uhr damit beschäftigt, aus den N3-Packungen für jeden Einzelnen das Zeug auszueinzeln. Ich glaube nicht, dass der klassische Altenpfleger, der mit solchen Dingen beschäftigt ist, über das pharmazeutische Wissen verfügt, um dann, wenn auf einmal eine andere Schachtel kommt, sofort erkennen zu können, ob das mit irgendwelchen Dingen verbunden ist. Es ist gar nichts gegen die Apotheker, es ist auch gar nichts gegen das Pflegepersonal. Das ist eine unübersehbare Zahl von Wirkstoffen, wo es der klassische Apotheker wohl im Einzelfall schon schwer hat, die Wechselwirkungen oder was weiß ich was ad hoc beurteilen zu können. Das war einfach der Sinn und Zweck dieses Einwands. – Eine Wortmeldung von Frau Staubach-Renz.

Frau Prof. Dr. Staubach-Renz (DDG): Uns wäre es wichtig, zu betonen, dass das therapeutische Konzept je nach Erkrankung vollkommen unterschiedlich sein muss, obwohl es manchmal entzündliche Dermatosen sind, Neurodermitis und Psoriasis, diese Patienten sind völlig anders zu behandeln, was die Grundlagen betrifft. Sie haben das Beispiel mit den Altersheimen genannt. Wir haben ein großes Patientengut, das älter oder auch ganz jung ist, sprich: die Kinderhaut und die Altershaut ist wiederum anders zu behandeln, was die Grundlagen betrifft. Das muss man neben den Regionen einfach mit ins Kalkül ziehen. Deswegen ist es wichtig, dass die unterschiedlichen therapeutischen Optionen auch gezogen werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Dr. Kresken.

Herr Dr. Kresken (GD): Ich möchte noch einmal darauf zu sprechen kommen, dass topische Dermatika eine nicht unerhebliche Eigenwirkung haben. Das spielt nicht nur bei der topischen Therapie der Psoriasis eine Rolle, sondern auch bei sehr vielen anderen Hautkrankheiten. Denken Sie an die Neurodermitis oder die Rosacea, Volkskrankheiten, von denen mehrere Millionen betroffen sind, das sind Hautkrankheiten, bei denen die epidermale Barriere gestört ist. Hier kommt es primär darauf an, durch eine zielgerichtete topische Therapie diese Barriere möglichst rasch zu restituieren und damit zu einem Weggang der Symptome beizutragen. Dabei leistet das sogenannte Vehikel sehr viel. Das heißt, das Vehikel ist in der topischen Dermatotherapie wesentlich mehr als nur der Arzneistoffträger. Deswegen gibt es auch die sogenannte Basistherapie.

Vielleicht erinnern Sie sich, es gab vor Jahren eine Fülle von zugelassenen Arzneimitteln, die wirkstofffrei waren, die aber in ihrer klinischen Wirksamkeit dokumentiert waren. Die sind heute größtenteils vom Markt verschwunden oder sind zu Medizinprodukten oder zu kosmetischen Mitteln gewischt worden. Aber allein die Tatsache, dass es diese Produkte immer noch gibt oder gegeben hat, möge zeigen, dass allein durch das Vehikel ein relevanter Anteil der klinischen Wirksamkeit gegeben ist. Wenn Sie einmal in die Literatur schauen und nach placebokontrollierten Studien von zum Beispiel Hydrocortison oder Hydrocortisonacetat suchen, dann werden Sie diese Studien kaum finden. Das hängt vor allem damit zusammen, dass, wenn die Vehikel geschickt ausgewählt werden, allein durch das Vehikel eine so starke Wirksamkeit gegeben ist, dass es praktisch kaum mehr möglich ist, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo zum Ausdruck zu bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte, bevor wir uns hier in grundsätzliche Fragen der Volksgesundheit verirren, sagen, wir sprechen über eine Substitutionsausschlussliste, die generell die Substitution nicht mehr zulässt. Wir sprechen nicht darüber, dass der Dermatologe nach sorgfältiger Prüfung, wenn er das für notwendig hält, selbstverständlich im Einzelfall oder auch in vielen Einzelfällen das durch eine entsprechende Kennzeichnung auf der Arzneimittelverordnung dann auch bewerkstelligen kann. Deshalb ist die Fragestellung, die sich für mich aufdrängt, die: Ist das, was Sie – das bestreite ich überhaupt nicht – zu Recht beschreiben, in allen Fällen, in 50 Prozent der Fälle, in 40 Prozent oder in 30 Prozent der Fälle angezeigt? Oder haben wir 100 Prozent, sodass man sagen muss: „Es geht überhaupt nicht anders“? Da vermag ich mir durchaus unterschiedlichere Behandlungssituationen, eher trivialere Hauterkrankungen vorzustellen, wo diesem Vehikel mit Blick auf den Gesamtzustand der Haut regelhaft weniger Bedeutung zukommt als bei komplexen neu-

rodermitischen akuten Gott-weiß-was-Dingen. Da vermag ich mir durchaus differenzierende Betrachtungen vorzustellen. Es geht also nicht um hopp oder top, sondern um die Frage: Immer oder im notwendigen, vom Arzt zu beurteilenden Einzelfall? – Herr Hutt, bitte.

Herr Dr. Hutt (Leo): Genau diese Ausführungen haben wir in unserer Stellungnahme versucht deutlich zu machen. An dem Beispiel chronischer Hauterkrankungen sehen wir insbesondere diese Differenzierung gegeben. Speziell bei der Psoriasis haben wir eigene Produktentwicklungen, die das abbilden. Steht zum Beispiel der Juckreiz im Vordergrund, kommt unter Umständen eine andere galenische Formulierung dafür in Frage. Man sollte bei einer Behandlung einer chronischen Erkrankung mit topischen Produkten nicht außer Acht lassen, dass sie häufig kortisonhaltig sind. Da geht es auch darum, dass sichergestellt ist, dass das therapeutische Konzept eingehalten wird. Das sehen wir durch das Kreuz, das man bei aut idem machen kann, als nicht ausreichend gegeben. Vielmehr sehen wir Vorteile, wenn gewisse Dermatika auf die Ausschlussliste kommen. Wir haben Atrophierisiken, wir haben andere Risiken, die die chronische Steroidgabe hat. Dies bedarf natürlich einer gezielten therapeutischen Führung durch den Arzt, damit das Ergebnis beim Patienten optimal ist. Deshalb glauben wir, dass genau diese Produktklassen eindeutig auf diese Liste gehören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blume.

Herr Prof. Dr. Blume (Einzelsachverständiger): Ich wollte in diese Frage-und-Antwort-Situation vorhin nicht eingreifen. Herr Vöcking hat vorhin eine sehr wichtige Frage an Herrn Wohlrab gestellt, nämlich: Gibt es Studien, die in einem Head-to-Head-Vergleich im klinischen Setting entweder Probleme oder Vergleichbarkeit aufzeigen in der einen oder anderen Richtung? Die Antwort war: Nein. Dies wollte ich nur insofern kommentieren, als dies nicht überraschen kann. Es gibt in der Gruppe der europäischen Zulassungsbehörden, aber auch weltweit in den Zulassungsbehörden eine intensive Diskussion über eine Hierarchie klinischer Studien, mit denen man Unterschiede zwischen Produkten erkennen kann. In dieser Hierarchie kommt die klinische Studie mit dem Ziel, Wirksamkeitsparameter zu erheben, an allerletzter Stelle. Sie ist – das ist Stand der Diskussion – grundsätzlich eher nicht geeignet, um Unterschiede zwischen Produkten erkennen zu lassen, einfach deswegen, weil die Variabilität zu groß ist. Das ist auch der Grund, warum in der Zulassung nicht der Vergleich im Sinne eines Bioäquivalenzvergleichs durch therapeutische Äquivalenz, sondern der Vergleich gegenüber Placebo herangezogen wird. Das wurde gerade bei den Topika – das sind nicht nur Topika, sondern auch Inhalativa und Magen-Darm-Therapeutika – klar diskutiert und so herausgestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Straube.

Frau Dr. Straube (GD): Da muss ich Ihnen widersprechen. Das sehe ich nicht. Das entzieht sich auch meiner Kenntnis. Bei Topika – das versuchte ich vorhin herauszustellen – gibt es keine Generika. Wir brauchen gerade den Hinweis der individuellen Wirksamkeit, um der Komplexität des Gesagten gerecht zu werden. In-vitro-Studien sind allenfalls supportiv. Das ist aktueller Kenntnisstand. Wir brauchen die individuelle Prüfung der klinischen Wirksamkeit.

Vielleicht darf ich noch ergänzen. Ich sehe jetzt nicht nur, was die chronischen Erkrankungen angeht, dass es besonders wichtig ist, eine adäquate galenische Zubereitung zu wählen, sondern auch bei den akuten Dermatosen. Viele Patienten, gerade in den akuten Phasen

des Ekzems oder sei es bei Herpes, also viralen Erkrankungen, brauchen ein geeignetes Vehikel, damit wir nicht fälschlicherweise durch die falsche, zu okklusive Grundlage das Ganze sogar noch zum Schwelen, also zur Verschlimmerung führen. Das heißt, auch in den akuten Phasen brauchen wir gerade die Galenik, und der Wirkstoff tritt, je chronischer wir werden, erst dann in den Vordergrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte jetzt um Folgendes bitten. Ich möchte keine Methodendiskussion unter den Stellungnehmern führen. Wir nehmen das zur Kenntnis. Wir werden die Methodik und die Frage, ob es Studien gibt und was die Anforderungen sind, zu erörtern haben. Ich möchte dies an dieser Stelle sagen, weil wir bei aller Liebe zu Dermatika noch zwei, drei andere Dinge haben, die für die Volksgesundheit von einigem Belang sind. Wir haben auch mit Blick auf unsere Gesundheit irgendwo eine Deadline. Ich gebe Ihnen jetzt noch das Wort, aber nach diesen methodischen Ausführungen beschäftigen wir uns dann mit den Fragen, die Sie in den Stellungnahmen ausgeführt haben, und dann beantworten wir die Fragen der Patientenvertretung, und dann ist Feierabend. Bitte schön.

Herr Dr. Kresken (GD): Ich möchte kurz auf das eingehen, was Herr Professor Blume gesagt hat, und ein Papier vom 2. Dezember 2014 von der EMA, der europäischen Zulassungsbehörde, zitieren, und aus diesem Papier einen Satz, der auf Seite 2 dieses Papiers vermerkt ist. Danach ist Bioäquivalenz nicht geeignet, um therapeutische Äquivalenz von topischen Arzneimitteln aufzuzeigen. Das, denke ich, ist die Besonderheit bei den topischen Dermatika. Das ist eine besondere Situation, die wir bei anderen heute diskutierten Arzneimitteln vielleicht nicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Macheleidt.

Herr Dr. Macheleidt (Leo): Ich wollte kurz auf zwei Aspekte eingehen, die vielleicht noch nicht ganz klar herausgekommen sind. Die Frage, die sich hier stellt, ist doch immer die: Wenn man ein Präparat austauscht, welches Risiko besteht dann tatsächlich für den Patienten, und welche Belege gibt es dafür? Ich möchte zwei Sachen nennen, die auch in unserer Stellungnahme eigentlich nicht richtig erwähnt wurden. Zum einen geht es darum: Wenn Sie längerfristig ein Präparat nehmen, zum Beispiel mit Kortison, das Präparat austauschen, das Vehikel leicht verändert ist, dann, das ist unbestritten, verabreichen Sie der Haut etwas mehr oder weniger Kortison, je nachdem, welches Präparat Sie zuerst nehmen. Die Folge davon – das ist das Risiko für den Patienten – sind – das sind die Langzeitrisiken von Kortison – zum einen eine Hautverdünnung und zum anderen ein Rebound-Effekt. Die Hautverdünnung als Nebenwirkung ist heimtückisch in der Art, dass Sie diese Nebenwirkung nicht erkennen, bis es zu spät ist. Das heißt, Sie als Patient bekommen ein Präparat, verabreichen sich etwas mehr Kortison als bislang, und die Haut verdünnt sich nach und nach. Eine Hautatrophie ist nicht reversibel. Sie beobachten diese Reaktion leider erst, wenn es zu spät ist. Gleiches gilt für den Rebound-Effekt, auch er ist abhängig von der Menge und der Wirkstoffmenge, die die Haut erreicht. Dieses Phänomen beobachten Sie erst, wenn Sie Ihr Präparat absetzen. Das heißt, Sie nehmen wie gewohnt vier Wochen Ihr Kortison, setzen es dann ab, und auf einmal flammt die Erkrankung ungewöhnlicherweise stärker auf als vorher.

Der zweite Aspekt bei der Frage, wo es für den Patienten noch gefährlich ist, Dermatika unkontrolliert auszutauschen, sind, so würde ich es einmal nennen, Grenzbereiche, Bereiche

zwischen Haut und Schleimhaut. Wir selber haben im Haus Präparate, die auch im Nasenvorhof und zum Beispiel in den Ohren zugelassen sind. In diesen Grenzbereichen, die üblicherweise nicht richtig differenziert oder abgegrenzt werden, ist es sehr wohl und durchaus stark erheblich, welche Inhaltsstoffe im Vehikel vorhanden sind. Was möglicherweise am Rücken und auch im Allgemeinen gut verträglich ist, ist dann im Nasenvorhof nicht mehr verträglich. Da muss man sich genau anschauen, um welche Präparate es geht.

Schließlich gibt es eine Wirkung der Vehikel, die noch nicht genannt worden ist, und zwar geht es darum, Dermatika, deren Wirkstoffe oft Reizstoffe darstellen, verträglich und zugänglich für den Patienten zu machen. Auch dies geschieht durch das Vehikel. Wir haben bei uns im Haus Präparate, die zum Beispiel bei der Psoriasis am Hals zugelassen sind, eine Salbe, und die entsprechende Creme ist nicht zugelassen. Der Wirkstoff ist natürlich der gleiche, auch gleich konzentriert, allerdings macht das Vehikel das Präparat für den Patienten verträglich. Ein Austausch dieses Präparats führt „natürlich“ gemessen an anderen Wirkungen lediglich zu einer Hautrötung, bedeutet für den Patienten aber trotzdem, dass er seine Therapie abbrechen muss, es also durchaus klinische Relevanz hat. – Dies war ein letzter anderer Aspekt, den die Vehikel für den dermatologischen Patienten haben und wie das Risiko einzuschätzen ist, wenn man es unkontrolliert austauscht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Macheleidt, ich finde es ganz interessant, was Sie gesagt haben. Aber könnten Sie sich vorstellen, dass es in den Verantwortungsbereich des verordnenden Arztes gehört, sich darüber Gewissheit zu verschaffen, was er verordnet, oder erwarten Sie, dass er blind ein Produkt Ihres Hauses verordnet?

Herr Dr. Macheleidt (Leo): Da sprechen Sie einen wichtigen Punkt an. Tatsächlich erfolgt die Einstellung so, dass der Dermatologe – meines Erachtens in einer Vielzahl der Fälle – „richtig“ verordnet und bei Neueinstellung den Patienten häufig kontrolliert. Sollte dann bei dieser Kontrolluntersuchung herauskommen, der Patient verträgt das Präparat, wird er natürlich dabei bleiben. Sollte es aber durch den Apotheker durch andere Rahmenbedingungen zu einem Austausch kommen, den der Dermatologe auf gut Deutsch nicht mehr mitbekommt, dann kann es zu diesen Folgeerscheinungen kommen, die sich gerade in der chronischen Therapie zeigen. Es sitzt auf der Anklagebank also nicht der Dermatologe, sondern ein unkontrollierter Austausch, nachdem der Dermatologe verordnet, eingestellt und kontrolliert hat. Den kann er dann natürlich nicht mehr nachverfolgen. Die Nebenwirkungen sind im Vorfeld leider Gottes nicht sichtbar und, wenn sie eingetreten sind, häufig nicht mehr reversibel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Maaser, bitte.

Frau Maaser: Ist es – konkret darauf bezogen – ein Problem der Kennzeichnung? Wie konkret kann der pharmazeutische Unternehmer sein Produkt kennzeichnen und benennen, dass aus der Bezeichnung hervorgeht, um was es sich handelt? Inwieweit fließt das in Ihre Überlegungen ein, und findet es Niederschlag in der Apotheke bzw. in den Informationen, die dem Apotheker zur Verfügung stehen? Denn dort ist letztendlich die Instanz, wo entschieden wird, ob das mit dem verordneten Produkt vergleichbar ist. So wie ich es gehört habe, geht es um das galenische Konzept. Auch aus den schriftlichen Stellungnahmen ist teilweise hervorgegangen, dass das unklar benannt ist, dass eine Salbe sehr wohl eine hydrophile Creme oder ein hydrophiles Gel sein kann. Das liegt aber meines Erachtens in der Kennzeichnung,

in der Bezeichnung, die die pharmazeutischen Unternehmer vornehmen, oder sind Ihnen da gewisse Sachen so vorgeschrieben, dass Sie es gar nicht so konkret bezeichnen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Macheleidt, bitte.

Herr Dr. Macheleidt (Leo): Das Problem liegt tatsächlich da, wo Sie es schildern. Es ist allerdings nicht nur eine Form der Kennzeichnung. Die Kennzeichnung ist unklar, da gebe ich Ihnen recht, die müsste verbessert werden. Wichtig ist zum Beispiel, ob ein Dermatikum Wasser enthält oder nicht. Mit Wasser kommen Emulgatoren und Konservierungsstoffe hinein, oberflächenaktive und reizende Stoffe, die auszuschließen sind. Der Apotheker kann nicht erkennen, ob das Präparat direkt Wasser enthält oder nicht. Ich möchte hinzufügen, dass, selbst wenn er sich die Zeit nähme und alle Inhaltsstoffe ansähe – ich komme selber aus dem Labor –, es nicht möglich wäre, aufgrund der vollständigen Liste der Inhaltsstoffe zu sagen, um was für einen Emulsionstyp es sich handelt, wie die Viskosität des Präparats oder gar die Verträglichkeit ist. Das heißt, selbst wenn er bei vollständiger Deklaration sich alle Inhaltsstoffe anschaut, ist er nicht in der Lage, denke ich, dieses Präparat entsprechend einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Staubach-Renz, direkt dazu.

Frau Prof. Dr. Staubach-Renz (DDG): Es kommt nicht darauf an, ob es alleine eine hydrophile Creme oder was auch immer ist, sondern die Indikation macht letztendlich das Externum aus. Der Dermatologe oder auch der Arzt muss entscheiden, was die optimale Therapie ist. Deswegen ist bei mindestens 90 Prozent der Verordnungen in der Dermatologie zu fordern, dass die Grundlage für die Verordnung ganz wichtig ist. Deswegen kann man nicht einfach austauschen, nur wenn man weiß, was eine Salbe und was eine Creme ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wenzel, bitte.

Herr Wenzel: Direkt eine Frage an die DDG, Herr Professor Wohlrab: Ist es richtig, dass es durch unkontrollierte Substitution von Topika schon zu dokumentierten Körperverletzungen gekommen ist, die der verordnende Arzt nicht nur patientenindividuell voraussehen konnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Professor Wohlrab. Jetzt nur aufpassen, die Juristen beurteilen sehr genau, was Körperverletzung ist. Ich schätze diese objektiven Fragen, diese ergebnisoffenen Fragen. Vor allen Dingen frage ich mich, was in den letzten 50 Jahren passiert ist. Mir fängt es langsam an zu jucken. Aber gut. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wohlrab (DDG): Ich kann Ihnen gerne nachher noch einen Termin geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das brauchen Sie nicht, danke. Unmittelbar nach dem Aufruf des nächsten Punktes, den Adrenalin-Autoinjektoren, ist das Jucken schon weg, keine Sorge.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Wohlrab (DDG): Also keine juristische Antwort dazu. Mir ist nicht bekannt, ob es dazu Urteile gibt. Grundsätzlich zeigt der Behandlungsalltag schon Beispiele, wo Patienten durch die falsche Wahl eines Vehikelsystems Nachteile haben. Ob das quasi schon

durch die Verordnung falsch gewählt wurde oder durch die Substitution, das vermag ich jetzt nicht zu beurteilen, zumindest nicht pauschal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Wer hat beurteilt, dass das nachteilig ist? Das würde ich mich jetzt einmal fragen. Wer hat beurteilt, dass es nachteilig war, dass das das falsche Vehikel war? Auch ich frage mich die ganze Zeit: In den letzten 20 Jahren muss die Therapie ja wahnsinnig falsch laufen, wenn Behandlung möglicherweise substituiert wurde. Es wurde bisher ein Aut-idem-Kreuz gesetzt, es wurden bisher pharmazeutische Bedenken geltend gemacht, dennoch muss es hier zu einem gravierenden Problem kommen, so wie es sich jetzt anhört, durch eine Substitution, die möglicherweise dem Patienten Nachteile bringt. Das finde ich erstaunlich, weil das bisher ein Problem war, das nicht präsent war, dass so häufig substituiert wurde. Auch Sie sagen jetzt, es gibt Nachteile, indem das falsche Vehikel beim Patienten gelandet ist. Wer hat das beurteilt? Es ist die hohe Kunst des Dermatologen, das richtige Vehikel auszusuchen, aber man kann es meiner Meinung nach nicht bei jeder Salbe, jedem Arzneimittel im Vorfeld exakt wissen. Darum macht ein Hautarzt bevorzugt vier Rezepturen, Salbengrundlagen, Vehikel, über die er sehr gut Bescheid weiß, von denen er weiß, was sie sind. Ich weiß gar nicht, ob Ärzte in einem solchen großen Umfang über jedes einzelne Vehikel einer Fertigsalbe Bescheid wissen können, wenn es so gravierende Unterschiede von einer Creme zur nächsten geben kann, wie Sie darlegen. Mir leuchtet das noch nicht so ganz ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Macheleidt, noch einmal.

Herr Dr. Macheleidt (Leo): Das Thema, das hier diskutiert werden muss, ist natürlich das Wort „gravierend“. In der Dermatologie haben wir häufig keine todbringenden Erkrankungen. Das Wort „gravierend“ mag dann für den Laien vielleicht so wirken, als wenn da minimale Veränderungen sind. Das wird dann schon – um Ihre Frage zu beantworten – negativ bewertet: Das war die falsche Wahl, da ist substituiert worden, da kommt es jetzt zu einem Negativeffekt. Tatsächlich ist es so – wir schließen das aus einer anderen Beobachtung –: Medikamente werden ausgetauscht, und deswegen haben wir tatsächlich ein gravierendes Problem in der Therapie, und sie wirken nicht entsprechend. Wir beobachten es daran, dass der Patient zum Beispiel bei der Psoriasis fast zehnmal pro Jahr beim Dermatologen ist und andere Präparate wünscht und nachordert. Das heißt, die Negativeffekte sehen wir daran, dass Therapien abgebrochen werden, weil sie nicht wirksam sind. Dann bekommt der Patient ein neues Präparat, das dann vielleicht funktioniert. Das wird dann vielleicht wiederum ausgetauscht, dann bricht er wieder ab und erscheint wieder beim Dermatologen. Auf Ihre Frage, wie man beurteilt, ob es negativ ist und wie gravierend es ist: In diesem Fall sind Therapieabbrüche für uns das Kriterium für Negativtherapien. Eine Rötung, die zum Therapieabbruch führt, ist natürlich „gravierend“ und klinisch relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Auch wenn das jetzt die Darstellung eines pharmazeutischen Unternehmers war und nicht einer Fachgesellschaft, glaube ich, ein Therapieabbruch ist in der Tat gravierend. Ich will Sie nur insoweit belehren, weil wir hier mit verschiedenen Wirkstoffen und verschiedenen Krankheiten beschäftigt sind: Wir bemessen das Kriterium „gravierend“ natürlich in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. „Gravierend“ kann im Bereich einer eher „trivialeren“, nicht zum Tode führenden Erkrankung etwas sein, was

wir im Bereich der Onkologie eher als Banalität bewerten. – Frau Straube. Ich weiß nur nicht, in welcher Funktion.

Frau Dr. Straube (GD): Für die GD. – Sie müssen sich auch die Frage stellen: Was hat die Dermatologie überhaupt für eine Bedeutung? Wenn wir – ich sage dies etwas provokativ – die Dermatologie in Frage stellen, weil wir vielleicht nur die systemischen Erkrankungen an der Dermatologie messen: Eine unbehandelte Akne ist in der Tat nicht lebensbedrohlich. Dann sucht sich der Patient einen neuen Arzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Davon war aber nicht die Rede. Ich habe gerade ausdrücklich gesagt – das hat auch Herr Lack gesagt –, dass wir selbstverständlich Komplikationen, Probleme und Gott weiß was in Abhängigkeit von der jeweiligen Grunderkrankung messen. Daraus leitet sich auch bei Arzneimittelbewertungen der Zusatznutzen ab. Etwas, wo Sie bei einem onkologischen Präparat null Zusatznutzen bekämen, kann hier eine völlig andere Situation haben. Nein, die Frage war ganz konkret: Wenn es so ist, wie Sie es hier beschreiben, wie war dann die Behandlungssituation in der Dermatologie in den letzten 20 Jahren? Das ist die Frage, die ich mir stelle, weil hier von allen Stellungnehmern, sei es von den industriellen wie auch den Fachgesellschaften, gesagt wurde – das kann ich noch nachvollziehen –, in einer Vielzahl von Fällen ist das Trägermedium entscheidend für den Behandlungserfolg, dafür, ob ein Therapieabbruch erfolgt. Jetzt haben wir in der Vergangenheit keine Substitutionsausschlussliste gehabt, weil auch die bundesrepublikanische Apothekerschaft im Zusammenwirken mit der gesetzlichen Krankenversicherung zwei, drei Jahre herumgezappelt hat und sich nicht geeinigt hat. Vorher gab es das gar nicht. Hat es in dieser Zeit wirklich das absolute Chaos in der dermatologischen Versorgung gegeben? Das müsste nach dem, was ich hier höre, naheliegen.

Es müsste, wenn das richtig ist, was gesagt worden ist, nach meinem subjektiven Empfinden, ohne dass wir evidenzbasiert die Fälle gezählt hätten, 80 Prozent, 70 Prozent oder 60 Prozent Therapieabbrüche gegeben haben. Das deckt sich aber nicht mit dem, was wir im Vorfeld an Recherche angestellt haben, wo wir uns einfach einmal angeschaut haben, wie oft dann der Switch von einem Wirkstoff auf den anderen erfolgt, wie oft die Patienten, nachdem sie umgestellt worden sind, wieder zurückumgestellt werden. Die daraus gewonnene, im Augenblick noch nicht belastbare Evidenz deckt sich nicht mit dem, was sich als Bild der letzten Stunde hier mir darstellt. Das ist einfach die Frage, die wir versuchen aufzuklären. Es wäre in der Tat dramatisch gewesen, wenn man sagen muss: In den letzten 30 Jahren ist da im Prinzip wild zulasten des Patienten substituiert worden, ob das jetzt Körperverletzung, vorsätzlich oder fahrlässig, ist, ist etwas ganz anderes. Vorsätzlich tut es keiner, weder ein Apotheker noch ein anderer Doktor. Fahrlässig vielleicht, wenn er die Konzilsprotokolle nicht gelesen hätte, wo dokumentiert wird, dass er bestimmte Dinge nicht machen darf. Das passt aus meiner Sicht nicht mit dem zusammen, was wir als Versorgungsrealität wahrnehmen. – Herr Kresken, bitte.

Herr Dr. Kresken (GD): Ich glaube, auf das, was Sie ansprechen, Herr Professor Hecken, gibt es eine einfache, triviale Antwort. Das Problem ist doch deswegen noch nicht so apparent geworden, weil es für topische Dermatika erst sehr spät und auch noch nicht in vollem Umfang Rabattverträge gibt. Wir als wissenschaftliche Fachgesellschaften engagieren uns hier deswegen, weil zu erwarten ist, dass das zunimmt und dann die Probleme, die wir vor-

hin diskutiert haben, ein ganz anderes Ausmaß einnehmen werden, als das heute der Fall ist. Wir können nicht sagen, dass wir in den letzten 20 Jahren in der topischen Dermatotherapie größte Probleme hatten. Aber wenn wir wollen – das ist der Grund, warum die Arzneimittel meines Erachtens in die Substitutionsausschlussliste gehören –, dass Kriterien, die nicht primär patientenbegründet sind, berücksichtigt werden, dann sollten die topischen Dermatika in diese Liste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sage jetzt nichts. – Herr Wenzel, bitte.

Herr Wenzel: In Anbetracht der Zeit und dass die meisten der Fragen, die Herr Kunz übermittelt hat, durch die Beiträge angesprochen worden sind, würde ich sagen, wir brechen ab und gehen weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wenzel. – Weitere Fragen der Bänke, bitte?

Frau Groß: Ich habe eine Frage, die sich an Professor Schulz richtet. Es wurde mehrmals geäußert, dass die Wirkstoffgleichheit allein nicht ausreichend ist, einen Austausch vorzunehmen. Aber es ist doch bereits jetzt so, dass es unwahrscheinlich ist, dass in der Apotheke eine hydrophile Creme gegen eine Fettsalbe ausgetauscht werden würde, weil auch die Frage der Darreichungsform beim Austausch eine Rolle spielt. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schulz.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Das ist grundsätzlich richtig. Es ist richtig – ich glaube, Herr Kresken hat es eben gesagt –, dass es noch nicht so viele Rabattverträge gibt. Über die Dermatika-Rabattverträge weiß ich, ehrlich gesagt, nicht großartig Bescheid. Aber eines ist, wie Sie sagen, sicherlich klar: Komplett unterschiedliche halbfeste Zubereitungen werden nicht einfach gegeneinander ausgetauscht.

(Herr Dr. Kresken (GD): Darf ich das noch ergänzen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Dr. Kresken (GD): Es kann nicht vorkommen – um auf Ihre Frage direkt zu antworten –, dass, wenn eine Creme verordnet wird, der Apotheker eine Fettsalbe abgibt. Aber es kann vorkommen, wenn eine hydrophile Creme, was Professor Wohlrab eben sagte, also eine Öl-in-Wasser-Creme, verordnet ist, eine Substitution gegen eine Wasser-in-Öl-Emulsion erforderlich ist, wenn es einen entsprechenden Rabattvertrag gibt, und umgekehrt. Das hat, das wurde eben auch angesprochen, damit zu tun, dass die Nomenklatur für diese speziellen Arzneimittel, die Klassifikation, nicht spezifisch genug ist. Man unterscheidet nicht OW- und WO-Cremes. Von daher haben wir hier ein ganz spezielles Problem zu bewältigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwenger, bitte.

Herr Dr. Schwenger: Da würde ich gerne konkret nachfragen. Gibt es – da muss ich auf Frau Maaser zurückkommen – denn Hinderungsgründe, warum eine OW-Creme nicht auch als OW-Creme in den Datenbanken in der Darreichungsform gekennzeichnet werden kann, denn die Darreichungsform, so wie sie in der Datenbank steht, ist aufgrund des Arzneiliefer-

vertrages die Grundlage? Jetzt kann man die natürlich entsprechend anpassen, dass diese Informationen dort klarer hervortreten. Gibt es da Hinderungsgründe?

Herr Dr. Kresken (GD): Wenn ich darauf antworten darf. – Ich betreibe selber eine Apotheke und bin tagtäglich in der Praxis mit diesem Problem konfrontiert. Selbstverständlich kann der Apotheker anhand der Daten – die ABDA-Datenbank sei erwähnt – sehen, um was für ein galenisches System es sich handelt. Aber das hindert nichts daran, dass verschiedene galenische Systeme gegeneinander ausgetauscht werden. Wenn Sie sich die aktuellen Rabattverträge, die zum Beispiel zu Glukokortikoiden existieren, ansehen, dann stellen Sie fest, es wird nicht entsprechend differenziert. Der Apotheker kann, wenn er in der Situation ist, das Arzneimittel, das vom Dermatologen verordnet wurde, abzugeben, nicht alle Hilfsstoffe checken, um zu sehen, ob das ein anderes galenisches System ist. Das Problem ist, dass das bei den Rabattvertragsausschreibungen nicht differenziert wird. Wenn man da differenzierte, hätten wir vielleicht das Problem nicht in dem Ausmaß, wie es befürchtet wird, dass wir es in nächster Zeit haben werden.

(Herr Dr. Schwenzer: Könnte man noch ewig weitermachen!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin mittlerweile schmerzfrei. – Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Mit dem letzten Teil der Antwort war ich nicht so ganz zufrieden. Für mich ist die Frage: Gibt es – es geht primär um den Wirkstoff, um Wirkstoffgleichheit –, wenn es bei dem Wirkstoff – das wird bei den meisten so sein – OW und WO gibt, Konstellationen, wo es nur für eines von beiden einen Rabattvertrag gibt? Wenn es für beide einen Rabattvertrag gäbe, dann würde ich schon meinen – deshalb sei das Ende Ihrer vorherigen Antwort erwähnt –, dass der Apotheker dann herausbekommen müsste, was von beiden verordnet ist und was er dann abgibt. Oder gibt es nur eines von beiden? Dann wäre es meiner Meinung nach ein systematischer Fehler. Wenn es berechtigt ist – ich denke, es ist sehr berechtigt –, dass man die beiden Formen WO und OW hat, dann müsste es eigentlich für beides einen Rabattvertrag geben. Meine Frage: Gibt es für beides Rabattverträge?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich kenne die Rabattverträge nicht. Vielleicht kennt er sie.

Herr Dr. Kresken (GD): Ich kenne sie auch nicht alle im Detail und habe keine Übersicht vorliegen. Aber ich kenne Einzelfälle von topischen Glukokortikoiden, wo es einen Rabattvertrag nur mit einem Anbieter bei bestimmten Bewerberkassengruppen gibt. Die gibt es durchaus. Der Apotheker kann also, wenn er keine pharmazeutischen Bedenken geltend macht, keine Alternativen auswählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Anbieter ist nicht das Problem. Wenn er die unterschiedlichen Zubereitungsformen im Portfolio hat – das war das, was Herr Heckemann sagt –, ob das von einem Anbieter kommt oder von zweien, ist egal, müsste es für den Apotheker nachvollziehbar sein, wie die entsprechend aufgebaut sind. – Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Meiner Ansicht nach ist OW und WO eine ganz klare Ja-/Nein-Entscheidung. Es gibt kein Mittelding dazwischen.

Herr Dr. Kresken (GD): Doch, gibt es auch noch. Es gibt lamellare Grundlagen, es gibt WOW-Emulsionen, es gibt hochkomplexe galenische Systeme. Das sind gerade die innovativen Vehikelsysteme. Das ist hochkompliziert und schwer nur anhand der Angaben zur Zusammensetzung der Hilfsstoffe zu überblicken.

Herr Dr. Heckemann: Gut, wenn es welche gibt, die in der Mitte sind, dann schadet es den Patienten etwas weniger, wenn er dann praktisch das eine oder andere bekommt.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt kommen wir langsam in die Nähe der Körperverletzung. Was schadet dem Patienten ein bisschen mittel, und was schadet ihm dann richtig? Ich glaube, das ist eine gefährliche Diskussion. Darauf sollten wir uns nicht einlassen. – Weitere Fragen? – Keine. Dann können wir die Dermatika abhaken.

Wir kommen zu den **Adrenalin-Autoinjektoren**. Es wird gefordert, die Autoinjektoren in die Anlage VII Teil B aufzunehmen, weil sie sich erheblich in ihrer Anwendung unterscheiden. Es wird auf wesentliche Sicherheitslücken in dem fehlenden Verständnis der Patienten bezüglich der korrekten Anwendung ihrer Notfallmedikation und dem fehlenden Vermögen zur adäquaten Anwendung des Autoinjektors hingewiesen. Deshalb seien umfassende Schulungen erforderlich. Das haben wir eben schon in anderem Zusammenhang diskutiert. Hier könnten Fehlanwendungen beim Fortschreiten tödlich sein. Auch das haben wir uns in der Diskussion über die akuten Asthma-Anfälle erarbeitet. Wer möchte dazu Stellung nehmen? – Sind die alle schon gegangen, keiner mehr da? – Dann nehmen wir die schriftlichen Stellungnahmen. Es ist spiegelbildlich dieselbe Diskussion wie bei einem anderen Krankheitsbild, die wir oben schon geführt haben. – Herr Schulz, bitte.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Darf ich da kurz einhaken? – Das Problem ist, dass Sie die Schulung mit Inhalativa machen können. Die Schulung mit Adrenalin-Autoinjektoren ist nicht ganz ohne. Da hat es auch einige Zwischenfälle gegeben, dass sich die Mütter dann selber injiziert haben und ähnliche Dinge. Das wollte ich nur mitgeben. Ich habe es nicht gefordert und kenne die Stellungnahme nicht. Was wir aus der Praxis wissen, ist – auch das muss man wissen –, dass, wenn Versorgungsengpässe auftauchen und man gezwungen ist, ein anderes zu geben, wir ein Problem haben; wir kommen vielleicht gleich noch darauf. Bei den Patienten, häufig bei Kindern, ist es in der Nachschulung auf das neue Gerät zu Zwischenfällen gekommen. Insofern ist die Schulung auf diesen Autoinjektor vom Hilfsmittel her nicht so trivial, wie das mit den Inhalativa ist. Das wollte ich nur mitgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben es hier mit einer Fremdanwendung regelhaft zu tun. Insofern besteht schon darin ein wesentlicher Unterschied, das ist klar. Dass die Schulung einen wesentlich anderen Charakter hat, das sage ich an dieser Stelle einmal, ohne damit denjenigen, die auf die Notwendigkeit der Schulung an den Inhalationsgeräten und die Bedeutung und die Schwierigkeit hingewiesen haben, damit in irgendeiner Form auch nur zu nahe treten zu wollen, denn ich sehe, dass sich auch da mittlerweile mittlere Erregungszustände breitmachen. – Da war Ihre Gestik jetzt korrekt wiedergegeben? – Insofern sehen wir die Fremdanwendung, wir sehen die Problematik, aber Faktum ist, es ist in den schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen worden. Die nehmen wir dann zum Gegenstand unserer Willensbildung.

Wir kommen zu den **mTOR-Inhibitoren**, den Wirkstoffen Sirolimus und Everolimus. Hier wird darauf hingewiesen, dass Sirolimus und Everolimus ebenfalls in die Anlage VII Teil B aufgenommen werden sollten, auch wenn sie derzeit noch nicht ersetzbar sind. Das haben wir beim Tacrolimus beim letzten Mal auch schon sehr breit diskutiert. Es wird darauf hingewiesen, die hohe Variabilität der Bioverfügbarkeit bedinge eine routinemäßige Überwachung der therapeutischen Blutspiegel, eine Substitution berge ein immenses Risiko, den therapeutischen Bereich zu verlassen und damit Transplantatabstoßungen bzw. Toxizitäten hervorzurufen. Dann wird als kritisch eingestuft, dass ein Wirkstoff mit einer engen therapeutischen Breite erst dann in Anlage VII Teil B aufgenommen werden könne, nachdem er gemäß § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V ersetzbar geworden sei. Das sind die beiden wesentlichen Punkte. Das haben wir beim Tacrolimus fachlich diskutiert. Hier geht es um den Einwand, nach § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V ersetzbar, ja oder nein? – Wer möchte?

Herr Dr. Hutt (Leo): Entschuldigung, Herr Professor Hecken, nur eine kurze Frage: Ging es bei der Diskussion um Tacrolimus nur um systemisches Tacrolimus oder auch um topisches?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Systemisches. Das haben wir beim letzten Mal aufgenommen in unsere 1. Tranche. – Bitte.

Herr Vogel (Novartis): Wir bedanken uns für die Einladung zur mündlichen Anhörung und begrüßen die Fortschritte, die im Bereich der Substitutionsausschlussliste gemacht wurden. Dennoch wollen wir darauf hinweisen, dass aus unserer Sicht der Prozess noch nicht ideal gestaltet ist, und wollen deswegen im Folgenden kurz darauf eingehen, wo man den Prozess noch verbessern könnte, und dies auch mit konkretem Beispiel untermauern.

Derzeit kann ein Wirkstoff mit enger therapeutischer Breite erst auf die Liste kommen, wenn er bereits austauschbar ist. Das halten wir für ein Patientenrisiko, denn in der Zwischenzeit, also zwischen der Aufnahme auf die Substitutionsausschlussliste und dem Zeitpunkt, zu dem das Produkt oder der Wirkstoff austauschbar wird, kann es zu Patientengefährdungen kommen, wenn ein Wirkstoff mit enger therapeutischer Breite ohne Wissen des Arztes in der Apotheke ausgetauscht wird. Wir sehen es insofern problematisch, als dass dieser Zeitraum völlig offen ist. Das liegt daran, dass die Überarbeitung der Substitutionsausschlussliste keinem festgeschriebenen zeitlichen Intervall folgt. Das heißt – als Beispiel –, zwischen Tranche 1 und Tranche 2 sind mehr als zwölf Monate vergangen. Im schlimmsten Fall sind es zwölf Monate, in denen es zu einer Patientengefährdung kommen kann. Aus diesem Grund – um eine Patientengefährdung zu vermeiden bei Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite – schlagen wir vor, dass diese Medikamente, schon bevor sie ersetzbar werden, aufgenommen werden können oder die Aufnahme zumindest geprüft werden kann. – Meine Kollegin wird Ihnen am Beispiel Sirolimus kurz darstellen, was die aktuelle Regelung ansonsten für Konsequenzen haben könnte und warum Everolimus im Idealfall bereits jetzt auf diese Liste sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön.

Frau Junge (Novartis): Herzlichen Dank für die Einladung zur Anhörung. Sehr geehrte Damen und Herren! Ein wirksamer Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten ist nach einer Organtransplantation essentiell, um zu verhindern, dass das Organ durch das körper-

eigene Immunsystem wieder abgestoßen wird. Everolimus, unter dem Handelsnamen Certican, ist in Deutschland angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation bei erwachsenen Patienten. Everolimus/Certican ist ein Medikament, das eine patientenindividuelle Titration der Dosis erfordert, um die Balance zwischen maximaler Wirksamkeit, aber auch geringstmöglicher Toxizität zu gewährleisten, insbesondere da viele Nebenwirkungen eine Dosisabhängigkeit zeigen. Dies ist sehr ähnlich den Substanzen Ciclosporin und Tacrolimus, die sich bereits auf der Substitutionsausschlussliste befinden.

Eine routinemäßige Überwachung der therapeutischen Blutspiegel von Everolimus wird laut Fachinformation, Abschnitt 4.2, empfohlen und in der klinischen Praxis auch eingesetzt, um eine patientenindividuelle Titration überhaupt zu erlauben. Nun liegt der eng definierte Wirkspiegel von Certican in der Indikation als Immunsuppressivum im Bereich von 3 ng/ml als unterste Grenze bis 8 ng/ml als oberste Grenze. Die Folgen einer Über- oder Unterdosierung von Everolimus können von tatsächlich äußerster klinischer Wichtigkeit sein und das Patientengesamtüberleben deutlich beeinflussen. Es würde basieren auf Expositionswirksamkeits- und Expositionssicherheitsanalysen. In einem großen Phase-III-Studien-Programm wurde festgestellt, dass bei Patienten, deren Everolimus-Blutspiegel oberhalb 3 ng/ml lagen – also oberhalb oder im Bereich der empfohlenen Grenze – eine geringere Inzidenz von biopsiebestätigten akuten Abstoßungsreaktionen gefunden wurde als bei Patienten, deren Blutspiegel unter diesen 3 ng/ml lagen, also unterhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs. Es ist ein sehr enges Fenster von 5 ng/ml im Delta. Das ist 2,7-fach.

Nun ist Everolimus zur Prophylaxe der Organabstoßung hinsichtlich der Kriterien als ein Wirkstoff mit enger therapeutischer Breite zu sehen. Bei einem Austausch des Präparats muss daher unbedingt sichergestellt sein, dass die Einstellung der Blutspiegel durch den behandelnden Arzt engmaschig kontrolliert werden kann. Wenn es nun ohne das Wissen des Arztes zu einem Austausch des Originalpräparats zum Beispiel in der Apotheke kommt, kann das folglich einen Blutspiegel außerhalb des sicheren therapeutischen Bereichs verursachen. Dies könnte im schlimmsten Fall zur akuten Abstoßungsreaktion oder gar dem Organverlust führen. Aus unserer Sicht sollte dieses Risiko von Anfang an ausgeschlossen werden und man daher die Möglichkeit schaffen, dass Wirkstoffe, bereits bevor sie ersetzbar werden, in die Substitutionsausschlussliste aufgenommen werden. Demnach würden wir befürworten, dass eine inhaltliche Gleichbehandlung von Everolimus mit den bereits gelisteten Narrow Therapeutic Index Drugs Ciclosporin und Tacrolimus erfolgt. – Wir danken Ihnen, dem G-BA, für die Möglichkeit, hier Stellung beziehen zu dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ihre inhaltlichen Ausführungen waren schön, aber Sie brauchten uns eigentlich gar nicht zu überzeugen. Wir haben sie ja nicht drauf, weil es keine generischen Produkte gibt, anders als beim Tacrolimus. Die einzige Frage, die sich wirklich stellt: Kann es einen Gap geben zwischen dem generischen Verhalten eines Produktes und einer solchen Substitutionsausschlussliste? Darauf fußt die Regelung. Wir sagen, wenn es keine Austauschbarkeit gibt, brauchen wir es eigentlich nicht zu regeln. Beim Tacrolimus haben wir die ganzen Dinge aus China und wo es überall herkommt. Dass man in diesem Bereich eher die Gefahren sieht, die Sie beschrieben haben, das ist eigentlich klar. Darüber diskutiert bei uns auch keiner in irgendeiner Form kritisch. Die teuerste Art, Arzneimittelkosten einzusparen, ist, die Abstoßung eines vorher mühselig gesuchten, gefundenen und passend gemachten Implantats herbeizuführen.

Vor diesem Hintergrund haben wir ausdrücklich die Regelung hinsichtlich der Austauschbarkeit drin. Das ist so. Wer auf ein solches Originalpräparat eingestellt ist, der bleibt auch drauf, und dann Klappe zu, Affe tot. Durchaus ein Argument, das wir zu gewichten haben, ist die Frage: Gibt es Gefährdungen, die möglicherweise entstehen, weil wir es in dem Augenblick nicht akkurat abbilden können, wo es ein generisches Produkt gibt? Aber ansonsten sind wir uns in der Bewertung hier – anders als bei den Dermatika –, glaube ich, relativ einig. – Gibt es Fragen? – Keine. Dann können wir auch dies abschließen.

Wir kommen zu den **Antiparkinsonmitteln**. – Herr Dr. Buhmann.

Herr Dr. Buhmann (Orion): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass ich hier einmal Stellung beziehen darf. Ganz kurz zu meiner Person. Ich bin ärztlicher Leiter im Ambulanzzentrum Neurologie an der Universitätsklinik in Hamburg-Eppendorf und in diesem Rahmen auch Leiter einer großen Parkinson-Ambulanz. Wir betreuen etwa tausend Parkinson-Patienten ambulant. Das Besondere an dieser Ambulanz ist, dass es ein Medizinisches Versorgungszentrum ist, also keine Hochschulambulanz, so dass ich auch den Regularien des KV-Rechts unterworfen bin.

Ich unterstütze den Antrag der Firma Orion auf Aufnahme der Wirkstoffkombination Levodopa plus Carbidopa plus Entacapon, kurz LCE, in die Substitutionsausschlussliste. Das möchte ich im Folgenden kurz begründen.

Ich unterstütze diesen Antrag sehr gerne, nicht weil ich der Meinung bin, dass nur ein Produkt der Firma Orion aufgeschrieben werden soll, sondern es geht mir darum, dass es keine Substitution gibt und dass ein Patient, der auf ein Generikum eingestellt ist, nicht auf ein anderes Generikum oder das Originalprodukt oder andersherum umgestellt wird.

Das LCE-Produkt ist eine optimierte Levodopa-Therapie. Levodopa ist der Goldstandard in der Parkinson-Therapie. Nach einigen Jahren brauchen das alle oder fast alle Patienten. Während am Anfang der Erkrankung eine Gabe von dreimal am Tag in der Regel ausreicht, um eine gleichmäßige Beweglichkeit zu verursachen, ist das leider nachher nicht mehr der Fall, sodass die Patienten vier- bis sechsmal oder mehr ein Levodopa-Produkt nehmen müssen. Hier haben wir mit dem LCE-Produkt eine verlängerte, eine optimierte Levodopa-Wirkung. Das heißt, die Patienten sind länger beweglich, brauchen weniger häufig die Einnahme und sind diffiziler zu therapieren. Man muss sich das so vorstellen, dass die Patienten dann, wenn sie die Medikamente nicht punktgenau einnehmen – mit punktgenau meine ich innerhalb eines Zeitfensters von zehn Minuten, vorher oder nachher –, von einer akuten Beweglichkeit in eine akute Unbeweglichkeit fallen, und wenn sie zu viel einnehmen oder es mit der Dosis nicht ausreichend genug getimet haben, unkontrollierte Überbewegungen bekommen. Dieses enge therapeutische Fenster, das sich im Laufe der Jahre ergibt, macht sehr große Komplikationen in der Behandlung, führt dazu, dass wir Patienten häufig tief hirnstimulieren müssen, weil wir es nicht mehr händeln können.

Hier setzt jetzt die Argumentation an. Wenn man als Arzt den Patienten ein Dosierungsschema aufschreibt, das heißt, alle 2, 2,5 Stunden soll er 75 mg, 100 mg, 125 mg LCE nehmen, und wir das Produkt wechseln, dann können wir aufgrund der Zulassung in die Gefahr geraten, dass der Patient Produkt A bekommt, das 80 Prozent der Bioverfügbarkeit des Originals hat, Produkt B 125 Prozent, und im schlimmsten Fall haben wir dann rechnerisch 56 Prozent Abweichung von A nach B. Nach meiner Erfahrung machen häufig schon 10 Prozent Schwierigkeiten. Die nächstgrößere Dosierung bei den Tabletten ist zum Beispiel der 25er-Schritt. Das heißt, wir bewegen uns in der zweifachen nächstgrößeren Dosis. Das ist ziem-

lich unakzeptabel. Die Erfahrung zeigt, dass Patienten das auch nicht tolerieren. Das ist der klinische Alltag. Wenn etwas schiefgeht, kommt häufig heraus, dass die Patienten ein anderes Produkt mit dem Inhaltsstoff bekommen haben. Es gibt die Ihnen vorliegende Umfrage der DPV, die das noch einmal sehr schön untermauert, dass mehr als die Hälfte der Patienten bereits umgestellt wurden und von denen etwa die Hälfte Probleme mit motorischen Fluktuationen bekommen hat und dann auch ein Viertel dieser Patienten neu eingestellt werden mussten. Das ist sehr zeitaufwendig und führt in der Regel auch zu stationären Aufnahmen.

Meiner Meinung nach hat man eine sehr spezifische, individuell zu gestaltende Therapie mit einem sehr sensiblen Patientengut, bei denen man die einzelnen Dosen genau an den Tageslauf anpassen muss. Das, was die Patienten mitbekommen, sieht aus wie ein Stundenplan. Es ist sehr aufwendig zu therapieren. Wenn man dann nicht weiß, welches Produkt der Patient in der Apotheke bekommt, nicht weiß, wie das hinsichtlich der Dauer der Wirksamkeit, der Stärke der Wirksamkeit wirkt, dann haben wir stärkere Fluktuationen, Überbewegungen, Steifigkeit, Steifigkeit kurz vor der nächsten Dosis, und verringern die Lebensqualität des Patienten ganz erheblich. Es gibt genügend Daten, die das untermauern. Deswegen wäre mein Plädoyer, dass man diese Art von Wirkstoffkombination, Levodopa plus Carbidopa plus Entacapon, als Enzymhemmer auf die Substitutionsausschlussliste setzt. - Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Buhmann. – Herr Dr. Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Buhmann, ich habe eine Frage. Das, was Sie aus der Praxis gerade geschildert haben, ist das im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung, oder ist es eine offizielle klinische Studie?

Herr Dr. Buhmann (Orion): Das ist erst einmal die klinische Erfahrung für mich persönlich. Ich mache das seit über zehn Jahren und habe, wie gesagt, sehr viele dieser Patienten. Etwa 70 bis 80 Prozent der Patienten bekommen Levodopa mit oder ohne den Enzymhemmer Entacapon. Die Erfahrung zeigt, dass die nicht individualisierte Therapie, auch der Wechsel von verschiedenen Produkten, diese Probleme macht. Es gibt keine Vergleichsstudien, die so etwas zeigen. Es gibt jetzt die Umfrage der DPV, die ich sehr löblich finde, wo einfach einmal ein Überblick erstellt wurde, wie oft ein Produkt gewechselt wird, welche Patienten dadurch Probleme haben. Das ist sicherlich nur eine Orientierung, es ist keine wissenschaftliche Untersuchung. Es gibt da keine Kontrollgruppe. Es zeigt aber – das deckt sich mit dem klinischen Alltag –, dass es durchaus ein relevantes Problem gibt. Ein wesentlicher Teil meiner Arbeitszeit liegt darin, dass Patienten ihre Bewegungsprotokolle mitbringen, die sie zu Hause halbstündlich aufschreiben, ob sie gut beweglich sind, schlecht beweglich, überbeweglich sind oder zittern. Einige Patienten tragen jetzt so etwas Ähnliches wie eine iWatch – oder wie das heutzutage heißt –, die die Bewegungen aufzeichnet, oder werden videogemontort im Rahmen eines IV-Vertrages, damit wir sehen können, dass sie morgens nicht aus dem Bett kommen, dass sie kurz vor zwölf Uhr, vor dem Mittagessen, plötzlich steif sind und gar nicht mehr an den Tisch kommen, dass sie nach Einnahme der Medikation entweder zehn Minuten später sich wieder bewegen können oder erst anderthalb Stunden später. Das müssen die halbstündlich monitoren für eine Woche, und dann setzen wir uns hin und sagen: 11.30 Uhr 75 mg, 14.30 Uhr 100 mg, 17.30 Uhr 150 mg. Dann wird das wieder reevaluiert.

Wenn man jetzt nicht weiß, welches Produkt der Patient tatsächlich bekommt, dann ist das Ganze im Grunde hinfällig, weil man sich in einer solch großen Schwankungsbreite bewegt, dass die differenzierte Einstellung gar nicht mehr funktioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe noch eine Frage, die man dann sicher mit der Frage von Herrn Lack und von Herrn Schwenzer zusammen beantworten kann. In einer der Stellungnahmen habe ich gelesen, dass es bei den LCE-Verordnungen eine weit überdurchschnittliche Häufigkeit des Aut-idem-Ausschlusses durch die behandelnden Ärzte gibt. Könnte man das vielleicht einmal quantifizieren? Denn das spricht dann möglicherweise für das, was Sie sagen, oder dagegen. Dies bitte einfach nur auf der Agenda halten. – Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Ich wollte die gleiche Frage stellen. – Betrifft das explizit nur die LCE-Kombination, die Sie jetzt ansprechen? So wie Sie es darstellen, müsste es doch sehr viele Parkinson-Mittel, ob in Fixkombination oder einzeln, treffen, also in einer Kombination, nicht in einer Fixkombination? Sie fokussieren es jetzt auf die LCE-Präparate. Wie ist es denn mit anderen Präparaten?

Herr Dr. Buhmann (Orion): Ich fokussiere es auf die LCE-Präparate, weil es im Wesentlichen diese Präparate betrifft. Es betrifft auch nicht alle Parkinson-Patienten, sondern nur die im fortgeschrittenen Stadium mit motorischen Fluktuationen. Am Anfang ist es so, dass die Erkrankung – wir nennen es Honeymoon-Phase, etwas despektierlich gesagt – relativ gut therapierbar ist. Sie können eigentlich alles machen, was Sie machen wollen, den Patienten geht es relativ gut mit den Medikamenten, die wir haben. Das könnte sich aber später rächen, wenn man nicht das Richtige macht. Nach fünf bis sechs Jahren haben 50 bis 70 Prozent der Patienten das Problem, dass die eine Tablette, die sie eingenommen haben, nicht mehr bis zum Mittag wirkt wie vorher, weil die Dopamin-Speicherfähigkeit im Gehirn abgesunken ist und sozusagen der pulsatile Plasmaspiegel des Produkts, welches auch immer Sie geben, sich eins zu eins an die Rezeptoren im Gehirn durchsetzt. Da kommt dann der Punkt – das ist explizit auf Levodopa und LCE-Produkte gemünzt –, denn die haben leider, obwohl sie sehr effektiv sind, eine nur kurze Halbwertszeit, 1,8 Stunden das Levodopa, 30 Prozent kommt in dem Kombinationsprodukt durch das Entacapon als Decarboxylasehemmer plus COMT-Hemmer hinzu.

Bei einem Dopaminagonisten – das wäre die andere Substanzklasse, die relevant ist – haben Sie in der Regel eine retardierte Formulierung, und der Patient muss sich nicht so sehr an die Uhrzeiten halten. Im Idealfall kann er morgens eine Tablette einnehmen und ist bis abends relativ gut beweglich. Das funktioniert hier nicht. Deswegen sind kleine Veränderungen in der Pharmakokinetik und dann auch -dynamik so, dass sie sich gleich auf dieses Bewegungsprofil durchschlagen. Am Anfang haben Sie so etwas wie einen Horizont, eine Linie, eine gleichmäßige Bewegung, und dann geht es in Form einer Haarnadelkurve auf Berg- und Talfahrt. Der Berg ist die Zappeligkeit, die unkontrollierte Überbewegung, das Tal ist die Steifigkeit. Im schlimmsten Fall – dieser Fall ist leider häufig – ist es irgendwann völlig unkontrolliert. Sie sind dann als Arzt gefordert, dieses individuelle Therapiekonzept anzupassen. Das betrifft tatsächlich nur die Levodopa-Therapie und in diesem Fall die optimierte Levodopa-Therapie. Das Entacapon ist ein Enzymhemmer, der den Abbau des Levodopas verhindert und so die Wirkung, die Bioverfügbarkeit verlängert. Es gibt viele Argumente, wa-

rum man auch über Dopaminagonisten sagen kann, dass ein Austausch nicht sinnvoll erscheint. Aber was diese Argumentation angeht, was die Wirkfluktuation bei diesem Patientenkollektiv, Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung, angeht, ist das eine exklusive Argumentation für das LCE-Produkt.

(Herr Dr. Roscher (Orion): Darf ich noch kurz etwas ergänzen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Dr. Roscher (Orion): Ich wollte nur auf Ihre Frage antworten bezüglich der Aut-idem-Ausschluss-Rate. Die ist bei diesen Patienten doppelt so hoch wie üblicherweise in der GKV. Es ist also ein relevantes Problem auch aus Sicht der Ärzte. Auch ich wollte nur formal betonen, es geht bei den LCE-Präparaten um eine Medikamentengruppe, die nur für fortgeschrittene Parkinson-Patienten indiziert ist und nicht für alle Parkinson-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Carl.

Herr Dr. Carl: Noch eine Frage an die Kliniker. Was haben Sie für einen Eindruck, welchen Einfluss die Sicherheit über die zeitliche Einnahme, die sogenannte Compliance der Patienten, und vor allem auch der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, der die Resorption stark regelt, spielen?

Herr Dr. Buhmann (Orion): Das ist eine sehr berechtigte und sehr gute Frage. Sie haben einen ganz erheblichen Einfluss. Die Patienten sind aufgrund der Persönlichkeitsstruktur bei dieser Erkrankung verglichen mit anderen relativ compliant oder adhärent, wie es heute heißt. Es gibt durchaus Studien, die zeigen, dass sie nicht ganz so adhärent sind, wie wir glauben. Es ist aber so, der, der stark betroffen ist, spürt sehr wohl, wann er die Tablette nehmen muss. Das heißt, die Adhärenz steigt mit der Schwere der Erkrankung, weil sich der Patient einfach nicht mehr bewegen kann. Er nimmt seine Medikation. Es ist immer so, dass bei den Levodopa-haltigen Produkten – darum geht es auch bei dem LCE – ein Abstand zur Nahrung eingehalten werden muss, mindestens eine halbe Stunde vor oder anderthalb Stunden nach der Nahrungsaufnahme, sofern die Nahrung Eiweiß enthält, denn die Aminosäuren im Darm, die im Eiweiß sind, konkurrieren mit der Aufnahme des Levodopa. Das wissen alle Patienten, und das tun sie auch, weil sie einfach merken, dass sie sonst Wirkversager haben. Wenn Sie diesen Aspekt aufgreifen, ist auch das ein Argument, nicht zu substituieren, weil sie im Grunde nicht wissen, was das Generikum oder das andere Produkt dann für eine Pharmakodynamik oder Pharmakokinetik im Darm entfaltet.

Das zugelassene Produkt ist an Patienten in diesem Stadium getestet worden, und die haben zu 70 Prozent gastrointestinale Resorptionsstörungen. Das ist genau das Problem. Die Generika müssen nur an mindestens zwölf gesunden Patienten mit einer Dosierung getestet werden, was die Plasmakurve angeht. Letztendlich weiß man gar nicht – aber das ist ein anderer Punkt –, ob die nicht auch Probleme mit der Resorption haben. Letztendlich geht es darum aber nicht. Der Patient ist gut eingestellt und weiß, er nimmt es unabhängig von der Nahrung, und es geht ihm gut. Jetzt bekommt er etwas anderes, und es geht ihm nicht mehr gut, also ist es schlecht, egal ob es mit der Nahrung zusammenhängt oder nicht, denn er hat sich an die Regularien gehalten. Wenn Sie einen Patienten haben, dem es schlecht geht und den Sie umstellen wollen, dann ist es genauso schlecht, wenn er ein anderes Produkt bekommt, weil Sie ihn auf der Basis seines Bewegungsprotokolls unter der Medikation, die er

hatte, umstellen. Wenn er jetzt ein anderes Produkt bekommt, das noch einmal eine verschiedenartige Bioverfügbarkeit nach oben oder unten hat, dann haben Sie zwei Variable: einmal das, was Sie aus ärztlicher Sicht ändern müssen, prozentual nach oben oder unten, plus die Blackbox, die er in der Apotheke bekommt. Das macht wirklich Schwierigkeiten. Sie haben völlig recht, die gastrointestinalen Störungen sind ein großer Aspekt. Ich würde sie hier aber nicht als Hauptaspekt nehmen, denn hier geht es eher um die Therapietreue. Ich glaube, dass die nicht groß unterschiedlich ist. Professor Hecken hatte es vorhin angesprochen, die Patienten nehmen die Tabletten sechs-, sieben-, achtmal am Tag, und wenn sie dann blau, grün, gelb, lang oder kurz sind, ist das für die Adhärenz sicherlich nicht förderlich, würde ich aber hier nicht als Hauptargument gelten lassen, denn das gilt letztendlich für alle Generika.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Herr Dr. Carl? – Danke schön. Weitere Fragen zu diesem Bereich? – Ich weise noch darauf hin: Wir haben noch einen Hinweis zu Ropinirol bekommen. Mit Verweis auf die Stellungnahme zur 1. Tranche empfiehlt ein Stellungnehmer weiterhin die Aufnahme von Ropinirol in retardierter Form in die Anlage VII Teil B. Damit wir auch das hier noch zu Protokoll genommen haben. Dann hätten wir die Antiparkinsonmittel durch.

Wir kommen zur Gruppe der **weiteren Wirkstoffe**. Hier wird vorgetragen, dass nicht alle Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite bisher aufgenommen worden seien. Das ist ganz klar. Wir beschreiben das hier ja als dynamischen Prozess, das heißt, wenn die 2. Tranche in der Welt ist, werden wir uns diskulatorisch einer 3. Tranche zuwenden. Insofern ist das einfach eine Frage der Schwerpunktsetzung und auch der zur Verfügung stehenden Zeit. Die 3. Tranche wird es geben. – Gibt es dazu Anmerkungen? – Keine.

Dann haben wir **sonstige Einwände**. Da muss ich immer grinsen. Wir haben eben gehört, dass die Welt untergeht, wenn substituiert wird und dass die Doktors nicht immer die Kreuzchen setzen und die Patienten bis hin zur Körperverletzung malträtiert werden. Jetzt werden wir aber mit praktischen Argumenten konfrontiert. Das haben wir beim Inkrafttreten der 1. Tranche der Substitutionsausschlussliste dann auch den veröffentlichten, insbesondere Apothekenmedien entnehmen können. Beschlüsse sollten zukünftig erst ab dem ersten Tag des zweiten auf die Veröffentlichung folgenden Kalendermonats in Kraft treten. Das heißt, wir nehmen in Kauf, dass schreckliche Behandlungssituationen dann möglicherweise noch einen Monat verlängert werden, damit die Software entsprechend umgestellt werden kann, die dann in ihrer Praktikabilität einen höheren Wert hat als der Patientennutzen. Ich überspitze das bewusst und sage dies ausdrücklich auch für das Protokoll, damit das richtig eingeordnet wird. Es ist vernünftig, was wir beim letzten Mal gemacht haben. Dass wir das Inkrafttreten und die Veröffentlichung im Bundesanzeiger nicht mit dem Update in der entsprechenden Apothekensoftware harmonisiert haben, hat zu sehr vielen händischen Problemen geführt. Ich glaube, wir müssen hier schauen, dass das in Kraft tritt, wenn das entsprechende Update erfolgt. Deshalb diese etwas zynische Eingangsbemerkung.

Als ich beim letzten Mal zwei, drei Presseerklärungen gelesen habe, habe ich gedacht: Zuerst wird gesagt, jetzt müsst ihr aber endlich, und dann heißt es, wir hätten sechs Wochen auch noch so machen können. Dies ist der eine oder andere Hinweis auf die Problematik, die besteht, wenn das so überraschend kommt. Er könnte gleichermaßen wirken, wenn ein Patient mit dem gleichen Rezept kommt, auf dem der Doktor das Aut-idem-Kreuz gesetzt

hat. Die Probleme, die angeführt wurden, was die Notfallversorgung angeht, sind Argumente, die auch jenseits der Substitutionsausschlussliste sicherlich diskutiert werden könnten.

Dann ist noch vorgetragen worden, dass neben Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite auch Indikationen und bestimmte Applikationsformen berücksichtigt werden sollten. Wir sind dabei, dass die geringe therapeutische Breite das zentrale gesetzliche Kriterium für die Aufnahme in diese Liste ist. Es stellt sich die Frage, was darüber hinaus eventuell noch machbar ist.

Ich rufe zusätzlich – Sie können dann noch mitarbeiten – den **Abschnitt M § 40** auf, Regelung zu Importen und Notdienstversorgung, die hier gefordert werden.

Mein Vorschlag wäre, dass wir das jetzt als Lumpensammler aufarbeiten. Herr Professor Schulz, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Vielen Dank. Ich sage gleich vorweg, dass diejenigen, die gesagt haben, dass es in der Software umsetzbar sein muss, nicht die waren, die den Weltuntergang und den Untergang des Abendlandes beschworen haben. Das sind zwei verschiedene Personen gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zwei verschiedene Personen, war mir klar.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Es waren auch verschiedene Gruppierungen, jedenfalls die, für die ich stehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist manchmal schwer, den Überblick über die in bestimmten Berufszweigen agierenden Gruppierungen – ich habe es jetzt völlig offen ausgedrückt – zu behalten. Insofern war es jetzt gar nicht gegen die ABDA gerichtet.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Ich spreche hier für die ABDA. Wichtig ist, dass es rechtssicher in der Apotheke umgesetzt werden kann und muss. Das hat leider auch etwas mit Retaxationen zu tun. Es ist immer noch auf null. Dieses Problem ist immer noch nicht gelöst. Ich gehe davon aus, wenn wir uns Monate Zeit lassen, das ordentlich zu diskutieren, dann haben wir auch die vier Wochen Zeit, das in der Software anständig so umzusetzen, dass es keine Folgerungen gibt, die wirklich keiner braucht. Insofern haben wir es angemerkt. Sie haben es freundlicherweise aufgenommen. Ich glaube, wir kommen da zu einer guten Lösung, dass die Software das so umsetzen kann, dass es in den Apotheken richtig wiedergegeben werden kann.

Das Gleiche gilt für die Reimporte – oder Importe, wie es heute heißt. Man muss es nicht weiter großartig ausführen, dass wir da denken, dass es einfach gleiche Arzneimittel sind. Insofern kann man einige Probleme aus der Praxis lösen, wenn Importe aufgeschrieben sind und die entsprechende Kasse mit einem Originalanbieter den entsprechenden Rabattvertrag hat. Heute gibt es alles in alle Richtungen. Insofern wäre das unsere Anregung.

Dann gibt es noch etwas, was wir schon immer gesagt haben. Der absolute Ausschluss führt in zwei, drei Konstellationen dazu, dass der Patient mit einem Rezept für ein Arzneimittel in der Apotheke steht, das nicht ausgetauscht werden darf, dieses Arzneimittel aber nicht lieferbar ist. Dann muss dafür irgendeine Lösung gefunden werden. Für diese Akutsituation – insbesondere für die Adrenalin-Autoinjektoren hat es das ganz konkret gegeben – muss es eine Lösung geben. Eine Lösung wird auch für den Fall gebraucht – er soll auch vorkommen –, dass ein gut auf ein Arzneimittel eingestellter Patient in der Praxisvertretung wieder auf

etwas anderes zurückgestellt wird. Der Patient sagt, das ist aber nicht das, was ich immer bekommen habe, auch wenn es auf dem Rezept draufsteht und auch die Apothekensoftware hergibt, dass der Patient immer dieses eine Arzneimittel hatte. Das hat prima immer alles geklappt, und im Vertretungsfall ist das dann – aus welchen Gründen auch immer – eigentlich nicht vom Arzt intendiert gewechselt worden. Für diese Fälle wäre es schon sinnvoll, in der zeitnahen Patientenführung und in Zeiten von Medikationsplänen und einem e-Health-Gesetz eine Abstimmung zu finden, dass man in Ausnahmefällen davon abweichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich darf eine Frage stellen. Sie sind ja nicht hier, um meinen Horizont jenseits dieser Anhörung zu erweitern. Wir hatten beim Entlass-Management im Krankenhaus intensiv über die Frage diskutiert, was ist, wenn der Krankenhausarzt ein Rezept ausstellt und der Patient dann in Person, also ohne Boten und ohne alles, damit in die Apotheke marschiert, der Apotheker einen bestimmten Wirkstoff, der verordnet worden ist, nicht vorrätig hat, der Wirkstoff auch nicht zu beschaffen ist. Wir haben üblicherweise – das haben wir lange diskutiert – in der Apothekenbetriebsordnung eine Regelung, dass man nach Rücksprache mit dem verordnenden Arzt dann auch austauschen kann und dass in bestimmten Fällen, wenn der verordnende Arzt nicht erreichbar ist, der Apotheker in irgendeiner Form das auch eigenständig tun kann. Wir hatten eine relativ streitige, lange Diskussion über die Frage, was die Kriterien sind und warum die Austauschbarkeit durch den Apotheker bei Nichterreichbarkeit des Arztes gegeben ist und wie sich das im Krankenhaus vollzieht.

Vorausgesetzt, es wäre richtig, was ich eben beschrieben habe – wir haben das noch nicht endgültig geprüft –, es geht um eine Lösung für das Problem: Da steht jetzt der Patient und hat ein Rezept für einen Wirkstoff oder irgendetwas, was nicht da ist, und dann steht der arme Mensch nachts hinter diesem kleinen Löffelchen und sagt, es geht nicht, der Doktor ist nicht erreichbar, egal wer es verordnet hat. Im Krankenhaus ist es dann irgendein Assistent, der Nachtdienst auf sieben Stationen hat, er kann jetzt nicht. – Wie gehen Sie heute konkret mit so etwas um? Machen Sie es illegal

(Heiterkeit)

– nein –, oder gibt es da die Grundlage in der Apothekenbetriebsordnung, dass das läuft? Ich kann mir nicht vorstellen, dass ein bundesrepublikanischer Apotheker irgendetwas macht – das ist auch so sensibel –, was nicht irgendwo eine Grundlage findet. Die Regelung, die Sie da aufgeschrieben haben, finde ich absolut nachvollziehbar. Es muss irgendwo stehen, was man macht, wenn es auf einmal Pech und Schwefel und Gott weiß was regnet. Aber diese Situation hat es auch in der Vergangenheit schon gegeben.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Wir müssen unterscheiden zwischen aut idem und simile. Bei aut idem ist es für den Notfall klar geregelt. Im Notdienst kann ich von dem verordneten Arzneimittel abweichen, wenn ich den Arzt nicht erreiche, zum Beispiel Antibiotikumtrockensaft gegen Fertigsaft oder so etwas. Problematisch wird es, wenn ich das ganze Antibiotikum, in welcher Darreichungsform auch immer, gar nicht da habe, der Patient aber eines braucht. Dann sind wir im Aut-simile-Fall: Ich schlage dem Arzt vor, ich habe das nicht mehr, das geht nicht mehr, alle Notärzte haben heute ein Antibiotikum aufgeschrieben, die Apotheken sind leer, können wir nicht ein anderes Cephalosporin nehmen? Dann sind wir im Aut-simile-Falle. Dann muss ich den Arzt im Notdienst erreichen. Für diesen Fall ist das Problem,

dass die SAL – ich bin kein Jurist – die Notfallversorgung aussticht. Die SAL steht über der Notfallversorgung im Nacht- und Notdienst. – So weit den Horizont erweitert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir sind hier noch in einem diskutatorischen Prozess, ob Sie unseren Horizont erweitert haben oder nicht.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Noch einmal: Für die Regelung, die Sie meinten, Herr Hecken, dass ich einfach einen anderen Arzneistoff abgebe, gibt es keine rechtliche Grundlage, außer sich kollegial zusammenzuschließen und zu sagen: Ich habe nichts – ich tue das auch –, ich telefoniere die anderen Notdienstapotheken ab, hast du noch irgendetwas davon? Da hat einfach keiner mehr etwas, der Wirkstoff x ist einfach ausverkauft. Wir brauchen jetzt einen Wechsel auf Wirkstoff y. Das gibt die Regelung in der Apothekenbetriebsordnung nicht her. Das kann ich nur in Rücksprache mit dem verordnenden Arzt, dem Notarzt oder dem im Krankenhaus machen. Gerade dafür sind jetzt auch die Telefonnummer und der Name anzugeben, dass man auch im Krankenhaus in diesen Fällen jemanden erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das lösen Sie aber auch mit Ihrer Formulierung hier nicht:

(Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Nein!)

Ist ein von der Ersetzung ausgeschlossenes Arzneimittel nicht verfügbar
..., darf die Apotheke ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abgeben.

Das dürfen Sie heute im Rahmen der Apothekenbetriebsordnung im Notfall, wenn es nicht verfügbar ist.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Ja. Aber noch einmal: Die SAL sticht im Moment die Notfallversorgung im Nacht- und Notdienst aus. Für die Arzneimittel, die auf der SAL stehen, darf ich es nicht, und das ist genau das, was wir vermeiden müssen. Das müssten wir ändern. Wir haben einen Formulierungsvorschlag gemacht. In der Akutversorgung, in der Notfallversorgung, im Notdienst bei dringender Notwendigkeit und einer unverzüglich erforderlichen Abgabe darf die Apotheke, auch wenn der Stoff auf der SAL steht, davon im Einzelfall abweichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Rechtsabteilung vertritt die Auffassung, dass es hier keine Über- und Unterordnung gibt, sondern dass beide Regelungen nebeneinander stehen. Aber das werden wir noch genauer betrachten.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Dann wird im Zweifel immer die falsche als richtig ausgelegt. Das ist die Erfahrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man kann es einfach dadurch klären: Wenn man sagt, es besteht keine Notwendigkeit, Ihre Regelung aufzunehmen, dann schreibt man in den Tragenden Gründen, es besteht keine Notwendigkeit, diese Regelung zu treffen, weil das in einem Gleichordnungsverhältnis steht und keine Rangfolge besteht, dass die Substitutionsausschlussliste im Prinzip die Regelung toppt, die es in der Apothekenbetriebsordnung gibt. So kann man das Problem auch lösen.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Wenn das den GKV-Spitzenverband in der Retax-Frage überzeugt, ist das kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir wollen zunächst einmal den Patienten optimal versorgen. Das ist unser Hauptanliegen, und nicht die Frage, wer von wem am Ende wie viel Geld zu bekommen hat. Der Patient steht im Mittelpunkt. Aber ich sehe natürlich Ihr Problem.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Der bekommt auch etwas.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, hiernach würde er nichts bekommen. Hiernach würden Sie das Löffelchen da zuklappen und würden sagen: Kamerad! – Ich habe das damals beim Herrn Müller gesagt, ich fahre jetzt abends immer durch Berlin, marodierend, und schaue, wer vor den Notfallapotheken liegt, weil man ihm das Türchen zugemacht hat und gesagt hat: Du bekommst nichts. – Ich kenne natürlich auch die Praxis, dass es, wenn Sie das Antibiotikum nicht mehr haben – das war einer der Diskussionspunkte, die wir mit den Krankenhausärzten hatten –, auch so etwas wie Gepflogenheiten und Gewohnheiten gibt, die die Patientenversorgung zu optimieren geeignet sind. Man kennt halt seine Ärzte. Wenn der nachts auf der Kirmes ist und nicht erreichbar ist: In dem festen Wissen, dass der Ihnen am nächsten Tag möglicherweise eine zielgerichtete Verordnung noch auszustellen bereit ist, erfolgen hier bestimmte Dinge. Aber das sind Spekulationen, das ist nicht evidenzgesichert, Herr Schulz. – Sie müssen dem widersprechen.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Ich sage es auch gerne in das Mikrofon: Es gilt die heilberufliche Pflicht, den Patienten zu versorgen und sich auch im Notfall über irgendwelche sonstige Regelungen zu stellen, und das wird natürlich auch gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war gerade der Punkt: Wenn ich den Doktor Müller, Meier, Schulze kenne, von dem ich jeden Tag Rezepte bekomme, dann weiß ich, was ich machen kann. Wenn ich dann mit irgend so einem Krankenhausdoktor herumzappeln muss, dann weiß ich eben nicht, wie die Kameraden am Ende reagieren. – Frau Maaser, bitte.

Frau Maaser: Ich habe eine technische Frage. Es geht um die Opiode. Die ABDA hat angemerkt, dass die Regelung, so wie wir sie vorgeschlagen haben, in Teil B technisch schwierig umsetzbar sei. Herr Professor Schulz, können Sie dazu etwas sagen? Wir haben ja eine ähnliche Regelung in Teil A, die letztendlich nur zu einer anderen Schlussfolgerung führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulz, bitte.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Das ist eine Umsetzung von Abdata, die das umzusetzen haben. Bei den opioidhaltigen Pflastern ist deutlich geworden, dass es keine festen Applikationshäufigkeiten gibt. Das haben wir auch in unserer Stellungnahme ausgeführt. Das würde bedeuten, dass es enorm schwierig ist, rechtssicher die auszutauschenden und nicht auszutauschenden Fertigarzneimittel in der Datenbank zu beschreiben. Insofern haben wir hilfsweise gesagt, wenn man unseren Vorschlägen so nicht folgen will, dass zumindest alle diese Stoffe in der Anlage A gleichbehandelt werden sollten mit der Folge – so habe ich es jedenfalls verstanden, da sind, glaube ich, zwei oder drei Substanzen, Opiode, geregelt mit unter-

schiedlicher Applikationshäufigkeit –, dass es im Austausch dann die entsprechenden Rabattverträge gar nicht mehr gibt. Das wäre mein Verständnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Maaser.

Frau Maaser: Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass Sie das Problem bei den Pflastern sehen, weil wir da vorhin über Applikationshöchstdauern und nicht über -häufigkeiten diskutiert haben. Zum Beispiel bei Oxycodon haben wir in unserem Vorschlag gesagt, 12 Stunden und 24 Stunden darf nicht ausgetauscht werden. Das wäre im Prinzip eine analoge Regelung, wie wir sie jetzt bei Hydromorphon oder Morphin, oralen Darreichungsformen, haben, wo wir genau diese Regelung haben. Wie bilden Sie das ab? Ich sehe jetzt nicht den großen Unterschied, außer dass die Konsequenz für den Austausch eine andere ist. In Teil B würden wir sagen, das darf nicht ausgetauscht werden, und in Teil A wird gesagt, das darf ausgetauscht werden, außer die Applikationshäufigkeit unterscheidet sich. Das hat jetzt überhaupt keinen Bezug zu Rabattverträgen oder Ähnlichem. Wir reden auch allgemein über die Aut-idem-Substitution und nicht nur über Rabattverträge.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Ich versuche vielleicht einmal ein Beispiel. Wenn auf dem BtM-Rezept steht: „alle zwei Tage das Pflaster wechseln“, wie ordne ich dann rechtssicher die infrage kommenden und nicht infrage kommenden Fertigarzneimittel zu? Das ist die Situation. Die Frage mit der Applikationshäufigkeit und Applikationshöchstdauer stellt sich explizit, weil die Zulassung nicht klar ist. Noch einmal: Dann steht auf dem BtM-Rezept: „alle zwei Tage Pflaster wechseln“, weil dies die Schmerzsituation des Patienten erfordert. Wie soll ich oder Abdata dann rechtssicher einzelne PZNs diesen zuordnen oder nicht zuordnen? Das wird enorm schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenzer, bitte.

Herr Dr. Schwenzer: Ich kann es mir nicht so schwierig vorstellen, weil es, wie gesagt, für das Hydromorphon aus dem anderen Blickwinkel schon umgesetzt ist. Aus meiner Sicht ist der Substitutionsausschluss nicht abhängig von der Dosierungsanweisung des Arztes, sondern der existiert unabhängig für die Präparate. Insofern sind unabhängig von der Dosierungsanweisung des Arztes die Präparate in der Datenbank entsprechend zu kennzeichnen. Ich meine sogar, muss ich ehrlich sagen, dass es beim Oxycodon schon jetzt funktioniert. Wenn man in der Lauer-Taxe nach vergleichbaren, austauschbaren Produkten sucht, dann wird schon jetzt das 24-Stunden-Oxycodon nicht mit angezeigt. Es gibt also eine Möglichkeit, das zu kennzeichnen. Es ist sicherlich ein erhöhter Aufwand. Es gibt auch noch die Frage, wie es dann in die Arztsoftware kommt, wenn es bei der Abdata gemacht wird. Aber das muss man klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulz, bitte.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Herr Schwenzer, der Unterschied liegt in der klaren Zulassung für ein Präparat, bei der es heißt, das gibt es nur einmal täglich oder zweimal täglich. Es gibt eine klare Zulassung dafür, und es gibt nur Schwarz oder Weiß. Deshalb haben wir gesagt, es soll nicht auf die Substitutionsausschlussliste, dann haben wir vielleicht ein Problem weniger, und dann regeln wir in Anlage A alles gemeinsam. Bei den Pflastern ist es nicht so. Da steht drin „bis zu“ drei Stunden, vier Stunden, es gibt, glaube ich, jetzt auch eines mit

sieben Tagen. Dann muss ich irgendwie die Abbildung machen und sagen: Ich habe dreimal – diese Anmerkung gab es vorhin –, das andere hat viermal, da ist ja dreimal drin. Aber wenn ich viermal habe, ist es bei dreimal nicht drin, aus welchen Gründen auch immer. Ich habe in der Apotheke die Verordnung. Das ist das Einzige, was ich zunächst habe, und da steht irgendetwas drauf. Bei BtM muss die Dosierung mit draufstehen. Das ist der Vorteil. Dies ist bei anderen nicht der Fall. Dann muss ich Suchkriterien definieren, welche Arzneimittel denn dazu passen, und dann muss ich noch die entsprechenden Rabattverträge berücksichtigen.

Die Kollegen haben es gesagt – das glaube ich denen, die scheuen die Arbeit nicht –, das rechtssicher zu machen und zu verfolgen – da sind auch Angaben in den Fachinformationen, die, sage ich einmal, auch verändert werden können; wir haben heute gelernt, die sind alle irgendwie gleich, aber doch alle irgendwie andere Applikationen –, ist nicht so ganz trivial. Sicherlich ist es alles irgendwie regelbar – Herr Schwenzer, vieles ist regelbar, klar –, aber das rechtssicher und wirklich nachvollziehbar zu machen und auch nicht zum Chaos zu führen, ist auf jeden Fall bei den Pflastern enorm schwierig.

Bei den Opioiden kann ich nur anregen, das wirklich einheitlich zu machen. Wir haben schon mehrfach darüber gesprochen. Die Unterschiede, warum es für Hydromorphon gelten soll oder nicht gelten soll und für Oxycodon und nicht und doch und dann für Morphin ja/nein, ist irgendwie auch schwer vermittelbar. Diese Art der Abgabe erhöht auch nicht gerade die Arzneimittelsicherheit. Wenn man meint, man hat es verstanden, und es logisch nachvollziehbar ist, sollte man das in dem Prozess benutzen, um die Patienten persönlich zu beraten und nicht in irgendwelchen Computern nach irgendwelchen Retax-Urteilen zu suchen und sich damit zu beschäftigen. Es sollte eine einheitliche Regelung geben, die besagt, für retardierte Opiode ist es so, und für transdermale Systeme mit Opioiden ist es auch so, ob das jetzt Fentanyl oder Buprenorphin heißt, das ist – Verzeihung – Banane.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Aber dann ist doch die Regelung, die wir jetzt vorschlagen, dass man Pflaster, die drei Tage Höchstdauer oder vier Tage Höchstdauer haben, untereinander nicht austauschen darf, im Grunde völlig klar. Dann haben Sie doch gar kein Problem. Denn dann ist doch klar: Wenn der Arzt ein Präparat verordnet, das für drei Tage gilt, und draufschreibt „nach zwei Tagen wechseln“, dann spielt es doch überhaupt keine Rolle. Ich verstehe da jetzt nicht das Problem. Angenommen, der Arzt möchte vier Tage und schreibt auf das Rezept „nach vier Tagen wechseln“, dann wird der Apotheker ein Produkt nehmen, das eine Höchstdauer von vier Tagen hat. Auch dann passt unsere Regel wieder, weil dann nur die infrage kommen, die vier Tage Höchstdauer haben. Ich verstehe jetzt noch nicht das Problem in der Versorgung mit der Regelung, die wir jetzt vorgeschlagen haben.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Das Problem in der Versorgung ist, dass Sie ein neues Fass aufmachen, dass Sie sich auch noch mit der Indikation, mit der Dosierung beschäftigen müssen und die in den Vergleich zur Fachinformation setzen müssen. Das ist kein Routinekriterium, denn die Dosierung spielt im Moment überhaupt keine Rolle. Zuerst habe ich eine klare Unterscheidung, was austauschbar ist und was nicht, und jetzt muss ich mir auf einmal die Dosierung ganz genau anschauen. Dann habe ich den Fall, der von der Zulassung und der Regel, die Sie jetzt vorschlagen, nicht abgebildet ist, es steht dann nämlich „alle zwei

Tage“ drauf. Jetzt muss ich in der Software hinterlegen: wenn die Dosierung alle zwei Tage ist, ist es egal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Wenn auf einem Pflasterrezept steht, „alle zwei Tage zu wechseln“, dann ist das eine Angabe vom Arzt, wann das Pflaster gegebenenfalls zu wechseln ist, aber das ist doch keine Dosierungsangabe, denn das verordnete Pflaster kann per se nicht ausgetauscht werden. Ich verstehe wirklich das Problem nicht.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Wenn nichts ausgetauscht werden kann, dann muss ja nichts auf die SAL. Jetzt verstehe ich den Ansatz nicht mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir ja das Maximum erreicht.

(Heiterkeit)

Wenn keiner mehr den anderen versteht, können wir langsam Feierabend machen. – Herr Schwenger, bitte.

Herr Dr. Schwenger: Ich versuche, Ihren Ansatz nachzuvollziehen. Unser Ansatz wäre, zu formulieren, Pflaster mit einer Höchstapplikationsdauer von drei Tagen sind nicht auszutauschen gegen Pflaster mit einer Höchstapplikationsdauer von vier Tagen. Das steht so in der Fachinformation und ist unabhängig von der für den Patienten individuell festgelegten Dosierung. Insofern müssen Sie sich da nicht den Kopf zerbrechen über die patientenindividuelle Dosierungsangabe, weil es davon unabhängig ist. Wir sagen, diese Pflaster sind generell nicht gegeneinander austauschbar. Das ist abhängig von der in der Fachinformation hinterlegten Höchstapplikationsdauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulz.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Was gibt es dafür für eine Begründung? Das verstehe ich überhaupt nicht mehr. Wenn ich ein Pflaster habe, das ich bis zu drei Tagen auf der Haut lassen darf, und ein anderes, das ich bis zu vier Tagen auf der Haut lassen darf, dann hat es eine gemeinsame Schnittmenge von drei. Sonst ist es genau das gleiche, das haben Sie gerade gelernt. Beladungsmenge, Freisetzung, warum auch immer das drei oder vier Tage ist, es ist fast so, als ob es aus der Luft gegriffen ist. Aber wenn ich alles drei Tage anwende, was ist dann das Problem? Wieso muss ich dann den Austausch verbieten, wenn alles gleich bleibt und alles drei Tage auf der Haut bleibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Letzte Replik, Herr Schwenger. Dann nehmen wir das als Plädoyer für mehr Rabattverträge. Dann antworten wir hier zu Protokoll. Bitte schön, Herr Schwenger.

Herr Dr. Schwenger: Um das nicht zu sehr ins Detail zu führen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Doch, bitte.

Herr Dr. Schwenger: – es kann natürlich sein, dass ich mich als Arzt auf ein Pflaster festlege, weil ich weiß, dass es innerhalb dieser drei Tage eine solche Kurve hat, aber ich weiß,

der Patient bekommt nach zwei Tagen ein neues, denn der hat immer schon nach zwei Tagen seinen Durchbruchsschmerz. Also bekommt er alle zwei Tage sein Pflaster gewechselt. Ein anderes Pflaster, das ich theoretisch auch vier Tage kleben kann, hat aber vielleicht eine ganz andere Freisetzungskurve. Insofern ist es doch dann die Entscheidung des Arztes, zu sagen, ich lege mich jetzt auf dieses Pflaster fest und möchte auch nicht, dass das gegen ein anderes, das gegebenenfalls vier Tage gegeben werden kann, ausgetauscht wird, weil das möglicherweise eine andere Freisetzungskurve hat. Das ist für mich ganz klar und evident. Umgekehrt wäre es auch ein Problem, wenn ich ein Pflaster, das drei Tage gegeben wird, gegen ein Viertagepflaster austausche. Dann habe ich möglicherweise auch ein Problem mit der Wirtschaftlichkeit. Auch das ist ein Aspekt, der zu berücksichtigen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir hatten es ganz am Anfang, haben es gleichwohl nicht vergessen. Ein pharmazeutischer Unternehmer hat natürlich leidenschaftlich dafür plädiert, dass man die Dreitagepflaster durch Viertagepflaster austauschbar macht, weil er – wenn er zufälligerweise ein Viertagepflaster vertackert – dann im Prinzip ein Viertel mehr Umsatz machen könnte. Das ist aber in der Tat unwirtschaftlich. Aber wir haben doch gehört, dass es aufgrund der teilweise diffizilen und minimalen Unterschiede in der Freisetzung patientenindividuell eine medizinisch-pharmazeutische Notwendigkeit gibt, das ganz exakt festzulegen, was hier mit einem Software-, Abrechnungs- oder sonstigem Problem im Prinzip wieder in Frage gestellt würde. Das würde bedeuten, dass wir alles, was wir im ersten Teil der Anhörung von den Fachgesellschaften, den Klinikern gehört haben, realitätsfern gewesen wäre. Das, was die gesagt haben, muss uns eigentlich dazu bringen, die Probleme, die Sie jetzt möglicherweise wegen der Retax oder Gott weiß was haben, dann an anderer Stelle zu lösen. Dies kann aber nicht dazu führen, dass wir sagen, wir haben es zur Kenntnis genommen, aber weil die Apotheker möglicherweise ein Problem haben – das ich im Moment noch nicht nachvollziehen kann –, schmeißen wir das alles über Bord. Das war der Teil, der mich, weil ich da noch geistig frisch und rege war, stark überzeugt hat, und ich habe gesagt, bei diesen Produkten kommt es so exakt darauf an. – Herr Blume, Sie werden diesen Knoten jetzt auflösen.

Herr Prof. Dr. Blume (Einzelsachverständiger): Nein, Herr Hecken, es sind manchmal die kleinen Bemerkungen, die dann noch einen Kommentar hervorrufen. Sie sagten: wegen der kleinen Unterschiede. Dazu will ich Ihnen nur einmal sagen: Bei den Pflastern hat man am dritten Tag, zum Beispiel bei denen, die für drei Tage vorgesehen sind, ungefähr 35 Prozent niedrigere Wirkstoffspiegel als am ersten Tag, systematisch. Das ist der Grund, warum in Abhängigkeit von dem Krankheitsbild dann häufiger nach zwei Tagen gewechselt werden muss. Anders sieht es bei den Viertagepflastern aus. Aber es gibt auch zwischen den Dreitagepflastern Unterschiede. Die einen sinken um 30 Prozent ab, die anderen um 40 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Herr Blume. Das war das, was Sie vorhin schon einmal gesagt haben. Wir werden das im Protokoll noch einmal abgleichen. Aber ich nehme an, dass das wortgleich, wenn auch etwas kürzer das war, was Ihr Hauptargument vorhin war. Deshalb sagten die Herren von der KBV eben, sie sehen das Problem nicht, weil das daraus abgeleitet ist. Das war das, was ich vorhin mit dem Wort vornehm umschreiben wollte, dass manchmal auch schon kleine Unterschiede reichen können. Dass 30 Prozent kein kleiner Unterschied ist, ist klar. Mir ist aber Schmerztherapie ein außerordentlich vertrautes Therapiegebiet. Ich weiß, dass da 10 Prozent, teilweise auch schon 8

Prozent ganz dramatische Wirkungen haben können. Sie müssen sich nur bei bestimmten onkologischen Therapien die Patienten anschauen. Ein Stellungnehmer hat gesagt, ab 10 Prozent ist es nicht mehr unkritisch. Es müssen gar nicht 30 Prozent sein. Da hat man dann diese signifikanten Veränderungen. Vor diesem Hintergrund gibt es ausnahmsweise überhaupt keinen Dissens zwischen Ihnen und mir.

Herr Prof. Dr. Blume (Einzelsachverständiger): Das tut mir leid, dann habe ich Sie falsch verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist halt so. Deshalb habe ich es auch noch einmal richtiggestellt. – Herr Schulz.

Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA): Ich weiß nicht, ob ich es richtig klar gemacht habe. Zur rechtssicheren Umsetzung der vagen Angabe in der Fachinformation gebe ich a) noch einmal zu bedenken, dass es enorm schwierig, wenn überhaupt machbar sein wird, und b) weise ich auf die Phantasie hin, wie man so etwas in Fachinformationen anpassen und ändern kann. Solche Angaben wie „bis zu“ sind einfach unbestimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Es tut mir jetzt leid, dass die Kollegin, die beim BfArM arbeitet, aber für eine Fachgesellschaft Stellung genommen hat, nicht mehr da ist, sonst hätte sie die Angabe „vage Angabe“ direkt an den Präsidenten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte weitergeben können. Der hätte sich sicher darüber gefreut, wie auch das Paul-Ehrlich-Institut und auch die EMA, dass die Fachinformation und sonstigen Dinge nur „vage Angaben“ enthalten. Herzlichen Glückwunsch. Okay.

Ich frage in die Runde schauend – wir haben schon eine gewisse Ausdünnung zu verzeichnen –: Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Ich danke für Ihre Geduld und danke für die sehr intensive und teilweise sehr konstruktive Diskussion. Wir werden das zu wägen haben. Wir werden sicher noch ein- oder zweimal in der Arbeitsgruppe darüber beraten müssen, weil doch einige ganz wichtige Fragestellungen auf den Tisch des Hauses gekommen sind. Danke an die Stellungnehmer, sofern sie bis zum Ende ausgeharrt haben, aber in Abwesenheit auch an alle anderen.

Schluss der Anhörung: 17.45 Uhr

5. Anhang 1: Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zur 1. Tranche zu Antikonvulsiva, Opioiden, Phenprocoumon, Inhalativa und Dermatika

5.1 Antikonvulsiva

1. Einwand:

Desitin (BPI)

[...] Im Kontext der Arzneimittelzulassung wird davon ausgegangen, dass der Patient das betreffende neu zugelassene Arzneimittel im Rahmen der Therapie dauerhaft einnimmt und nicht zwischen „definitorisch identischen“ Arzneimitteln hin und her gewechselt wird. Die bezugnehmende Zulassung stellt mithin lediglich sicher, dass das spezielle Arzneimittel im gesetzlich vorgegebenen Rahmen die größtmögliche Bioäquivalenz zum Referenzarzneimittel besitzt. Sie sagt jedoch nichts über die tatsächliche Äquivalenz der Bioverfügbarkeit von bezugnehmend zugelassenen Arzneimitteln untereinander, mit dem Referenzarzneimittel als Brückenkompator, aus.

Insbesondere aus den jeweiligen Fachinformationen, die, wie in den tragenden Gründen erläutert, unter anderem für die Bewertung herangezogen werden, geht nicht im Detail hervor, in welchem Bereich sich die Bioverfügbarkeit innerhalb des Konfidenzintervalls bewegt [...]. Ebenfalls nicht ersichtlich ist die tatsächliche „therapeutische Breite“ des Wirkstoffs, also demjenigen (patientenindividuellen) Dosierungsbereich zwischen der Dosis bei der eine klinische Wirkung eintritt und derjenigen bei der es zu toxischen Nebenwirkungen kommt. Ist die tatsächliche therapeutische Breite eines Wirkstoffs jedoch geringer als das Konfidenzintervall der Zulassungsrichtlinien, sind zwei generische Arzneimittel, mit dem Referenzarzneimittel als Brückenkompator, eben nicht mehr zwingend bioäquivalent. [...]

Eine besondere Herausforderung für die Bewertung besteht darin, dass es zu der Fragestellung, ob generische Produkte mit dem gleichen Wirkstoff ausgetauscht werden können oder nicht, keine prospektiven kontrollierten Studien gibt, was aus ethischen Gründen auch nachvollziehbar ist. [...] Es würde ein möglicher Schaden durch den Austausch in Kauf genommen bzw. als Studienziel definiert werden. Einem solchen Studiendesign würde – zu Recht – keine Ethikkommission zustimmen.

[...]

Als kritische Indikation werden solche Indikationen bezeichnet, bei denen bspw. ein besonders aufwendiger Titrations- und Einstellungsprozess bezogen auf die Medikation erforderlich ist, um ein optimales Therapieergebnis zu erzielen. Auch die medikamentöse Behandlung der Epilepsie zählt zu diesen Indikationen. [...] Plasmaspiegelschwankungen, wie sie durch einen generischen Wechsel bzw. die Substitutionspflicht auftreten können, müssen konsequent vermieden werden^{1 2 3 4 5}.

1 Carius A., Schulze-Bonhage A. Umstellungen zwischen Lamotrigin-Präparaten bei Epilepsiepatienten. Nervenarzt 81, 423-34, 2010

2 Bautista et al. Factors associated with poor seizure control and increased side effects after switching to generic antiepileptic drugs. Epilepsy Research 95, 158-67, 2011

[...]

Der Einsatz sogenannter „critical drugs“ sollte insbesondere bei den kritischen Indikationen nur mit besonderer Vorsicht erfolgen⁶. Zu den besonderen Charakteristika der Wirkstoffe zählen u. a. eine geringe therapeutische Breite, eine nicht lineare Pharmakokinetik oder auch eine schlechte Wasserlöslichkeit. Viele Antiepileptika, wie z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Phenytoin, werden aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften als critical drugs eingestuft. Wirkstoffe mit den genannten und weiteren spezifischen pharmakologischen Eigenschaften müssen daher sehr eng monitort und individuell dosiert werden. Schon geringste Schwankungen des Blutspiegels können zu schweren klinischen Konsequenzen führen:[...]

Neben den pharmazeutischen Eigenschaften eines Wirkstoffes ist bezüglich der Substitutionsmöglichkeit auch die Darreichungsform von kritischer Bedeutung. Spezielle, retardierte Produkte mit Wirkstoffen, die als „critical drugs“ eingestuft werden, sind noch kritischer hinsichtlich des generischen Austausches zu bewerten (Leitlinie Gute Substitutionspraxis, DPhG). Da es sich bei der Epilepsitherapie in der Regel um eine Dauertherapie handelt, wird in der Regel eine retardierte Darreichungsform gewählt. Dies dient der Verbesserung der Compliance durch reduzierte Einnahmefrequenz als auch dazu, einen möglichst konstanten Plasmaspiegel für eine sichere Therapie aufrechtzuerhalten. Diese Tatsache spiegelt sich auch in der Verordnungspraxis wider, in der z. B. bei den Valproinsäureverordnungen ca. 2/3 (64%) und bei Carbamazepin sogar ca. 3/4 (74%) auf retardierte Darreichungsformen entfallen (interne Datenanalyse; IMS Health Daten, 17. Juni 2013).

[...]

Für die Gruppe der Antiepileptika jedoch, die zum einen oft eine relativ geringe therapeutische Breite besitzen und deren effektive Dosierung bei jedem Patienten über einen langen therapeutischen Prozess individuell eingestellt werden müssen, können diese Schwankungen jedoch nicht akzeptiert werden. In diesem Zusammenhang darf von den für die Zulassung eines Generikum relevanten, definierten weiten Grenzen der Bioäquivalenz zwischen Generikum und Original nicht auf eine therapeutische Äquivalenz geschlossen werden.

Aufgrund der Brisanz dieser Thematik liegen insbesondere für die Indikation Epilepsie zahlreiche retrospektive Studien, Datenanalysen etc. vor, die sich sowohl mit den möglichen physischen, psychosozialen Risiken als auch mit den ökonomischen Folgen der Substitution intensiv auseinandergesetzt haben^{7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21}.

3 Desmarais et al. Switching from Brand-Name to Generic Psychotropic Medications: A Literature Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 17, 750-60, 2011

4 Lewek P, Przemyslaw K. Generic drugs: The benefits and risks of making the switch. *The Journal of Family Practice* 59 (11), 2010

5 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

6 Blume et al. Gute Substitutionspraxis. Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, 2014

7 Andermann et al. Compulsory Generic Switching of Antiepileptic Drugs: High Switchback Rates to Branded Compounds Compared with Other Drug Classes. *Epilepsia* 48 (3), 464-9, 2007

8 Chaluvadi et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia* 52 (4), 810-15, 2011

9 Carius A., Schulze-Bonhage A. Umstellungen zwischen Lamotrigin-Präparaten bei Epilepsiepatienten. *Nervenarzt* 81, 423-34, 2010

10 Duh et al. The Economic Consequences of Generic Substitution for Antiepileptic Drugs in a Public Payer Setting: The Case of Lamotrigine. *Disease Management* 10 (4), 2007

Die besondere Problematik des wechselnden Einsatzes von Generika in der Epilepsitherapie basiert auf der bereits erwähnten Tatsache, dass für die betroffenen Patienten eine einmal erreichte Anfallsfreiheit von extrem hoher Bedeutung ist. Ein unkontrollierter Wechsel zwischen verschiedenen wirkstoffgleichen Produkten kann aufgrund der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit im schlimmsten Fall in einem Anfallsrezidiv enden. Ein solches Rezidiv kann für den betroffenen Patienten neben der potentiell lebensbedrohlichen Situation eines akuten Anfalls (jeder epileptische Anfall birgt das Risiko in einen Status epilepticus zu münden, der in 3 - 33% tödlich enden kann²², auch weitreichende Folgen im psychosozialen Bereich haben[...].

[...]

Ein klarer Konsens im Zusammenhang mit dieser Thematik besteht darin, dass gut eingestellte, anfallsfreie Epilepsiepatienten nicht auf ein anderes wirkstoffgleiches Produkt umgestellt werden sollen. Dieses Statement bzw. die generellen Handlungsempfehlungen zum Umgang mit Generika beziehen sich naturgemäß nicht nur auf einen spezifischen Wirkstoff, sondern betreffen alle Antiepileptika^{23 24 25 26 27 28 29}.

-
- 11 Duh et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 72, 2122-9, 2009
 - 12 Elger, C. E., Gaudig M. Auswirkung der Einführung eines Topiramate-Generikums auf die Kosten des Gesundheitssystems in Deutschland. *Akt Neurol* 37, 18-24, 2010
 - 13 Hansen et al. Association between antiepileptic drug switching and epilepsy-related events. *Epilepsy & Behavior* 15, 481-85, 2009
 - 14 Labiner et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology* 74, 1566-74, 2010
 - 15 LeLorier et al. Economic impact of generic substitution of lamotrigine: projected costs in the US using findings in a Canadian setting. *Current Medical Research and Opinion* 24 (4), 1069-81, 2008
 - 16 LeLorier et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 70, 2179-86, 2008
 - 17 Rascati et al. Effects of Antiepileptic Drug Substitution on Epileptic Events Requiring Acute Care. *Pharmacotherapy* 29 (7), 769-74, 2009. *Pharmacotherapy* 29 (7), 769-74, 2009
 - 18 Bautista et al. Factors associated with poor seizure control and increased side effects after switching to generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Research* 95, 158-67, 2011
 - 19 Berg et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy. *Neurology* 71, 525-30, 2008
 - 20 Berg et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: Patient and physician perceptions. *Epilepsy & Behavior* 13, 693-699, 2008
 - 21 Lewek P, Przemyslaw K. Generic drugs: The benefits and risks of making the switch. *The Journal of Family Practice* 59 (11), 2010
 - 22 Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010;17:348-55
 - 23 Carius A., Schulze-Bonhage A. Umstellungen zwischen Lamotrigin-Präparaten bei Epilepsiepatienten. *Nervenarzt* 81, 423-34, 2010
 - 24 Duh et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 72, 2122-9, 2009
 - 25 Desmarais et al. Switching from Brand-Name to Generic Psychotropic Medications: A Literature Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 17, 750-60, 2011
 - 26 Lewek P, Przemyslaw K. Generic drugs: The benefits and risks of making the switch. *The Journal of Family Practice* 59 (11), 2010

Diese Meinung wird auch von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft geteilt. In den kürzlich aktualisierten, neu erschienenen Guidelines zur „Guten Substitution“ wird neben den sogenannten „critical drugs“ (Wirkstoffe mit pharmazeutischen Besonderheiten), retardierten Darreichungsformen auch die Epilepsie als Indikation benannt, bei der ein generischer Wechsel generell vermieden werden sollte.

Es gibt kaum eine andere chronische, neurologische Erkrankung, bei der ein einmaliges Rezidiv derart drastische Konsequenzen haben kann, von körperlichen Verletzungen und anderen Folgeerscheinungen bis hin zum Tod durch ein therapeutisch nicht zu beeinflussendes Anfallsereignis, gravierende soziale Folgen wie z.B. der Verlust der Fahrtauglichkeit oder des Arbeitsplatzes als die Epilepsie.[...]

In der aktuellen Vorschlagsliste für die Anlage VII der AM-RL wird bislang als einziges Antiepileptikum der Wirkstoff Phenytoin genannt. Dieser Wirkstoff ist sicherlich bereits aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere aufgrund der nicht-linearen Eliminationskinetik als besonders kritisch zu werten und steht daher zu Recht auf der Vorschlagsliste. Allerdings gehört Phenytoin nicht mehr zu den Antiepileptika der ersten Wahl für die medikamentöse Dauertherapie, da es sich um einen vergleichsweise alten Wirkstoff mit einem relativ hohen Nebenwirkungspotential und ausgeprägten Interaktionen handelt^{30 31 32}. [...] Die Mehrzahl der Epilepsie-Patienten wird heute jedoch mit anderen Wirkstoffen und vorzugsweise retardierten Darreichungsformen behandelt. Valproinsäure, Carbamazepin und auch Levetiracetam werden nach wie vor am häufigsten verordnet.[...]

Bei der medikamentösen Therapie der Epilepsie handelt es sich um die Kombination einer sogenannten „kritischen Indikation“ die mit Wirkstoffen behandelt wird, die zu einem großen Teil pharmakologisch als „critical drugs“ zählen. Darüber hinaus werden – wo möglich – in der medikamentösen Epilepsitherapie retardierte Darreichungsformen eingesetzt, die ein weiteres Risiko für Komplikationen bei der Substitution beinhalten. Diese Kombination führt daher bei generischem Wechsel zu besonders hohen gesundheitlichen Risiken für den betroffenen Patienten als auch zu potentiellen Mehrkosten für das Gesundheitssystem. Die medikamentöse Therapie der Epilepsie mit Antiepileptika sollte daher aus den genannten Gründen generell von der Substitution ausgenommen werden.

Hinsichtlich aufzunehmender Wirkstoffe nennt der Stellungnehmer in der mündlichen Anhörung Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Levetiracetam und Lamotrigin. Es gebe nur zwei Produkte, die überwiegend außerhalb der Epilepsie eingesetzt werden. Das seien Gabapentin und Pregabalin. Generell sollte mit den beiden genannten Ausnahmen auch die Substitution nach Möglichkeit jetzt schon auszuschließen sein.

27 Patel et al. Changed constitution without change in brand name – The risk of generics in epilepsy. *Epilepsy Research* 98, 269-72, 2012

28 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

29 Elger, C. et al. Erster Epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter. <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html>

30 Elger, C. et al. Erster Epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter. <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html>

31 Levy RH et al. (Eds.). Phenytoin and other Hydantoins – Chemistry and biotransformation. In: *Antiepileptic drugs*. Lippincott Willioams & Eilkins, Philadelphia; 2002; 565-579

32 Schwabe U., Paffrath, D. Kapitel 13 Antiepileptika. In: *Arzneiverordnungsreport 2013*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2013; 375-390

Der Stellungnehmer verweist auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, nach denen nichts gegen eine Neueinstellung auf ein Generikum spräche, aber bei einem eingestellten Patienten auch zwischen wirkstoffgleichen Produkten Wechsel zu vermeiden seien und nur dann stattzufinden haben, wenn sie medizinisch durch den Arzt initiiert seien.

Die retardierten Darreichungsformen seien besonders hervorzuheben, weil sie in der Regel nicht über Bioäquivalenzstudien alleine zugelassen würden, sondern zusätzlich Phase-III-Studien erforderlich seien. Auf der anderen Seite lägen Ergebnisse aus Untersuchungen zur Substitution von Antiepileptika für retardierte Darreichungsformen, aber auch für pharmakokinetisch relativ einfache Produkte vor. Zu Topiramate gebe es umfassende Studien und die Pharmakokinetik sei nicht so komplex. Dennoch konnte man zeigen, dass sowohl Kosten als auch Nebenwirkungen nach einem Zwangsswitch erheblich häufiger wurden. Im Prinzip gelte das für alle reinen Antiepileptika.

Bewertung:

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

Zu den Wirkstoffen Carbamazepin, Primidon und Valproinsäure bestehen dissente Positionen (vgl. Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 08.04.2015).

Darüber hinaus liegen zu den vom Stellungnehmer explizit genannten Wirkstoffen Oxcarbazepin, Levetiracetam, Lamotrigin und Topiramate, aber auch für die weiteren Antikonvulsiva, zu denen es austauschbare Arzneimittel gibt, 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.

Hinsichtlich der vom Stellungnehmer vorgelegten Studien ist festzustellen, dass diese u.a. aufgrund ihres methodischen Designs, der Datenqualität, fehlender Informationen, möglicher Patientenselektion und damit verbundener teilweise erheblicher Verzerrungspotenziale für eine Bewertung nicht ausreichend valide sind. Vornehmlich handelt es sich um retrospektive Analysen von Verordnungs- bzw. Abrechnungsdaten oder um Befragungen.

Die vorgelegte systematische Übersichtsarbeit³³ zeigt inkonsistente Ergebnisse. In den prospektiv durchgeführten Studien konnten im Gegensatz zu den vom Evidenzlevel niedrigeren retrospektiven Untersuchungen in fast allen Studien keine Unterschiede zwischen Originalpräparat und Generikum nach einem Präparatewechsel bezüglich Anfallshäufigkeit oder UAWs gefunden werden.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sich allein aus der Zuordnung zu einer Indikationsgruppe keine unmittelbare Übertragbarkeit auf alle Wirkstoffe dieser Gruppe ableiten lässt. Insofern ist die Entscheidung zu Phenytoin im Rahmen der 1. Tranche auch nicht vorgreiflich für die Entscheidung über weitere Antikonvulsiva mit anderen Wirkstoffen.

2. Einwand:

UCB

[...]

Mögliche Folgen einer Generika-Substitution bei Antikonvulsiva sind für den Patienten:

- Beendigung der Anfallsfreiheit
- Rehospitalisierung
- Vitale Gefährdung (Straßenverkehr)
- Fahrverbot mit möglichem Einfluss auf den Arbeitsplatz
- Frakturen

33 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

- Depression
- Möglicher Verlust der Erwerbsfähigkeit

Ein spezifisches Problem bei der Epilepsie ist, dass eine Substitution erst verspätet schwerwiegende Folgen zeigen kann. Dies gilt insbesondere bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum anfallsfrei und gut eingestellt sind. [...]

Der behandelnde Arzt trägt bei der Verordnung von Antikonvulsiva das Haftungsrisiko. Daher muss für den Arzt und den Patienten eine kontinuierliche Transparenz hergestellt werden, sodass z.B. bei Notfällen, ob ambulant oder stationär, eine Nachvollziehbarkeit unmittelbar hergestellt werden kann. Ist dies in der Versorgungskette durch Substituierung oder Ausgabe eines Medikamentes durch den Apotheker im Akutfall nicht nachvollziehbar, so hat der Arzt in der ambulanten oder stationären Versorgung Probleme, eventuelle Nebenwirkungen oder Anfallsserien einschätzen und beurteilen zu können.

[...]

Auch geringe Schwankungen im Bereich der Bioverfügbarkeit bei einem Wechsel von einem gut eingestellten Originalpräparat auf ein Generikum können dazu führen, dass eine langjährige Anfallsfreiheit endet (Elger et al., 2012³⁴, Bialer et al., 2007³⁵).

Durch Rabattverträge kommt es zunehmend zu Substitutionen von Antikonvulsiva, die zu Verunsicherungen der Patienten und Spiegelschwankungen führen können. Dementsprechend schreiben Elger et al. (2012) in der Leitlinie für Epilepsien im Erwachsenenalter, dass ein permanenter Wechsel zwischen verschiedenen generischen Präparaten für Anfallspatienten als kritisch anzusehen ist.

Für die mangelhafte Wirkung eines Generikums ist neben der Galenik auch bedeutsam, ob der Patient aufgrund von Verunsicherung und mangelhafter Wertschätzung das neue Präparat unzuverlässig einnimmt (Rösche, 2010)³⁶.[...] Eine Analyse von Datenbanken mit über 50.000 Patienten hat gezeigt, dass 11-29% der Patienten nach einem Wechsel auf ein Generikum wieder auf die vorherige Medikation umgestellt werden mussten. Dies galt sowohl für neuere Substanzen wie Gabapentin, Lamotrigin, Zonisamid und Topiramamat als auch für ältere Antikonvulsiva wie Primidon, Carbamazepin und Phenytoin (Sander et al. 2010)³⁷.

Die Bedeutung eines Austauschverbotes aus wirtschaftlichen Gründen wird durch folgende Studie belegt: In einer Klinik wurden alle Patienten, die auf Keppra® (Levetiracetam) eingestellt waren, obligatorisch auf ein Levetiracetam Generikum umgestellt, sobald dieses erhältlich war. Obwohl Levetiracetam eine vergleichsweise hohe therapeutische Breite besitzt, war das Ergebnis eindeutig: 42,9% (105 von 260) der Patienten mussten wieder auf das Originalpräparat wechseln. Bei annähernd der Hälfte dieser Patienten (45,7%; 48 von 105) musste aufgrund einer Zunahme der Anfallshäufigkeit und bei 7,6% (8 von 105) der Patienten wegen Nebenwirkungen wieder auf die Original-Therapie umgestellt werden (Chaluvadi et

34 Elger CE et al.: Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). 5. Auflage, 2012, Thieme.

35 Bialer et al.: Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue? *Epilepsia* 2007;48(10):1825 -1832.

36 Rösche J: Generika in der Epileptologie. *Pharmakologische Problematik, klinische Risiken und subjektive Sorgen. Psychopharmakotherapie* 2010;17:227-33.

37 Sander JW et al.: Generic substitution of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10(12):1887–1898.

al., 2010)³⁸. „Bioäquivalenz“ kann daher nicht als singuläres Kriterium für die Beurteilung einer Substitutionspflicht herangezogen werden.[...]

Daraus ist zu folgern:

- Eine Ersteinstellung auf generische Präparate ist prinzipiell möglich, ein Wechsel von Levetiracetam auf ein beliebiges Generikum, vor allem bei anfallsfreien Patienten, sollte unbedingt vermieden werden.
- Keinesfalls dürfen aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wiedergewonnenen psychosozialen und medizinischen Vorteile eines Patienten gefährdet werden.
- Der Arzt ist grundsätzlich zu einer vollständigen Aufklärung bei einem Medikamentenwechsel verpflichtet. Bei fehlender Information über die Generika-Substitutionspraxis in der Apotheke ist der Arzt haftungsrechtlich nicht in der Lage, seiner Aufklärungspflicht Genüge zu tun.
- Die Folgekosten von nicht ausreichend abgewogenen Substitutionen bei der Epilepsie (z.B. Krankenhausaufenthalte und Notfallversorgung) zeigten in einer Evaluierung darüber hinaus nicht den gewünschten Einspareffekt (Steinhoff et al., 2009)³⁹.
- Da der Arzt in jeder Verordnung eine Risiko-Nutzenabwägung vornehmen muss, kann er dies auf einem Rezept entsprechend durchsetzen, indem er das aut i-dem-Kreuz auf dem Rezept markiert. Nur so ist gewährleistet, dass die ärztliche Therapiehoheit bei der komplexen Erkrankung Epilepsie mit möglichen negativen Folgen einer Substitution gewahrt bleibt.
- Der Patient hat grundsätzlich und insbesondere bei schwierigen Krankheitsbildern wie der Epilepsie und deren möglichen Folgen den Anspruch auf eine notwendige Behandlung, auch unter Berücksichtigung der Unversehrtheit („nihil nocere“). Der zunehmende Gefährdungsgrad bei einem gut eingestellten Patienten mit Epilepsie wird ohne zwingenden Grund bzw. allein aus Kostengründen mit einer Substitution erhöht. Dies ist durch das Sozialgesetzbuch bei einer notwendigen Behandlung nicht gedeckt.
- Die Antikonvulsiva stellen bei dem zugrundeliegenden hochdifferenzierten Krankheitsbild mit erheblicher psychosozialer Implikation eine besondere ethische Herausforderung für den Arzt, den Apotheker, die Krankenkassen und die pharmazeutischen Hersteller dar. Es ist zwingend erforderlich, den medizinischen Rechtsansprüchen des Patienten, wie oben beschrieben, zu folgen.

38 Chaluvadi S et al.: Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia*, 2011;52(4):810–815.

39 Steinhoff BJ et al.: Substitution of anticonvulsant drugs. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:449-457.

Bewertung:

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

Zu den Wirkstoffen Carbamazepin, Primidon und Valproinsäure bestehen dissente Positionen (vgl. Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 08.04.2015).

Darüber hinaus wird auf die Bewertung zu Einwand 1 verwiesen.

Bei der vorgelegten Literatur handelt es sich außer bei der zitierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) um narrative Reviews, die daher für eine Bewertung nicht ausreichend valide sind.

In der genannten S1-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie finden sich auf S. 12 folgende Ausführungen:

„ [...] Fallberichte zeigen allerdings, dass eine langjährige Anfallsfreiheit durch den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum beendet wurde. Im Einzelfall muss daher dieses Risiko abgeschätzt und der Nutzen gegen das Risiko abgewogen werden, da der Arzt für die Medikamentenentscheidung auch die juristische Verantwortung trägt und dies auch auf dem Rezept durchsetzen kann („aut idem“-Kreuz; Haeney u. Sander 2007, Krämer et al. 2007). Es muss die besondere Situation der Epilepsie berücksichtigt werden, bei der das Symptom Anfall selten, u. U. mit deutlicher Verzögerung, dann aber oft schwerwiegend in Erscheinung tritt (Fahrtauglichkeit). Ein permanenter Wechsel zwischen verschiedenen generischen Präparaten ist aus den oben genannten Gründen für Anfallspatienten als kritisch anzusehen, da Blutspiegelschwankungen der Substanz von bis zu 45 % möglich sind. Die Leitlinienempfehlung zum Einsatz von Generika in der Epilepsitherapie lautet daher: Eine Ersteinstellung auf generische Präparate ist prinzipiell möglich, ein Wechsel sollte vor allem bei anfallsfreien Patienten vermieden werden. Ein Umsteigen vom Originalpräparat kann diskutiert werden. Hier ist über eine Medikamentenanamnese in Betracht zu ziehen, wie schwierig oder leicht es war, den Patienten einzustellen. Keinesfalls dürfen aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wiedergewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten gefährdet werden, was z. B. mit einem Verlust der Fahrtauglichkeit einhergehen würde. Hier bestehen u. U. auch Haftungsansprüche gegenüber dem Arzt oder dem Apotheker. Zudem ist der Arzt verpflichtet, den Patienten über das Risiko jedes Medikamentenwechsels aufzuklären; das schließt den Wechsel vom Original zum Generikum (und umgekehrt) ein.[...]“

In der Leitlinie finden sich keine Hinweise auf weitere Literatur, es erfolgt ein Bezug auf Fallberichte. Danach ist zur Sicherstellung der Anfallsfreiheit eine Abschätzung des konkreten Risikos im Einzelfall erforderlich. Eine generelle Ablehnung des Austauschs erfolgt nicht. In den beschriebenen Fällen besteht nach §§ 73 Abs. 5 Satz 2 i. V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V weiterhin die Möglichkeit, im Einzelfall unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte die Abgabe eines preisgünstigeren wirkstoffgleichen Arzneimittels durch die Apotheke auszuschließen.

Auch vor dem Hintergrund der Aufklärungspflicht der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes ergibt sich für den G-BA keine Verpflichtung, in genereller Weise die Substitution für Antikonvulsiva im Allgemeinen auszuschließen. Dass die Verpflichtung zur Aufklärung einer Möglichkeit des Austauschs entgegensteht, kann nicht nachvollzogen werden. Das Substitutionsgebot für den Apotheker ergibt sich aus dem allgemeinen Regelungsrahmen des § 129 SGB V, so dass ein unter diesem Gesichtspunkt möglicher Austausch des verordneten Präparates mit einem preisgünstigeren wirkstoffgleichen Präparat von der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt bei der Verordnung und ggf. im Rahmen der Aufklärung zu berücksichtigen ist.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sich allein aus der Zuordnung zu einer Indikationsgruppe keine unmittelbare Übertragbarkeit auf alle Wirkstoffe dieser Gruppe ableiten lässt. Insofern ist die Entscheidung zu Phenytoin im Rahmen der 1. Tranche auch nicht vorgreiflich für die Entscheidung über weitere Antikonvulsiva mit anderen Wirkstoffen.

3. Einwand

Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Valproinsäure

ABDA

Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der ein Therapieversagen gravierende Folgen haben kann. Die hier benannten Antiepileptika/ Antikonvulsiva sind Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite. Carbamazepin, Phenytoin und Valproinsäure zeigen darüber hinaus eine nicht lineare Kinetik (Fachinformationen Tegretal Susp., Phenydan, Orfiril). Bei diesen Substanzen ist das Risiko eines Präparateaustausches besonders hoch einzustufen, da geringfügige Änderungen der eingenommenen bzw. systemisch verfügbaren Arzneistoffmengen zu deutlich veränderter Wirksamkeit führen können. Zudem wurde bei der Auswahl berücksichtigt, dass Carbamazepin, Phenytoin und Oxcarbazepin eine schlechte Löslichkeit aufweisen. Bei schlechter Löslichkeit kommt der Formulierung des Fertigarzneimittels eine besonders wichtige Rolle zu, und die Bioverfügbarkeit kann sich in Abhängigkeit vom Präparat deutlich unterscheiden.

Systematische Untersuchungen oder gar klinische Studien zur Häufigkeit und Schwere von Problemen bei Patienten durch eine generische Substitution bei Antiepileptika fehlen ebenso wie bei anderen kritischen Arzneistoffgruppen⁴⁰. Gegen die Durchführung derartiger klinischer Studien sprechen (unabhängig vom Arzneistoff) schon grundlegende ethische Bedenken auf Basis der Deklaration von Helsinki.

Auch wenn eine Metaanalyse von randomisierten Studien keine Hinweise auf Unterschiede zwischen Generika und Original hinsichtlich des Risikos für epileptische Anfälle ergab⁴¹, zeigen Fallberichte, dass eine langjährige Anfallsfreiheit durch den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum gefährdet sein kann^{42 43}. Auch gibt es Hinweise, dass es bei Antiepileptika häufiger als bei anderen Arzneistoffgruppen zu einer Rückumstellung auf das vorherige Präparat kommt^{44 45 46}. Retrospektive Datenbankanalysen weisen zudem darauf

40 Bazil CW. Generic substitution: are antiepileptic drugs different? *Nat Rev Neurol*; 5; 587-588 /2009/

41 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/

42 Steinhoff BJ et al. Substitution of anticonvulsant drugs. *Ther Clin Risk Manag*; 5; 449-457 /2009/

43 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Erster epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html>

44 Zachry WM, III et al. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia*; 50; 493-500 /2009/

hin, dass bei Patienten mit Präparatewechseln ein erhöhtes Risiko für Krankenhauseinweisungen sowie Kopfverletzungen und Knochenbrüche vorliegt^{47 48}. Auch wenn das Risiko für einen Anfall aufgrund eines Generikaaustauschs nicht sehr hoch ist, muss vor allem die Besonderheit des Krankheitsbildes Epilepsie berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für gut eingestellte Patienten mit Anfallsleiden, bei denen durch einen erneuten Anfall wiedergewonnene soziale Vorteile (z. B. Fahrtauglichkeit) und das Vertrauen in die Arzneimitteltherapie gefährdet werden. Bereits kleine Änderungen der Bioverfügbarkeit können Nebenwirkungen verursachen bzw. Anfälle provozieren^{49 50}. In der Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wurden Empfehlungen zum Einsatz generischer Antiepileptika bei Epilepsie-Patienten formuliert. Danach spricht grundsätzlich nichts gegen die Verordnung eines Generikums bei Ersteinstellung. In der Dauertherapie sollten jedoch Wechsel zwischen verschiedenen Präparaten vor allem bei anfallsfreien Patienten vermieden werden. Keinesfalls dürfen nach der Leitlinie aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wiedergewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten durch einen Präparatewechsel gefährdet werden, was z. B. mit einem Verlust der Fahrtauglichkeit einhergehen würde. Auch in einem Artikel des *arznei-telegramms* wird explizit von einer automatischen Substitution im Rahmen von Rabattverträgen abgeraten⁵¹.

Für die Aufnahme auf die Substitutionsausschlussliste werden, abgesehen von Phenytoin derzeit ausschließlich modifiziert freisetzende Darreichungsformen vorgeschlagen. Die Begründung ist identisch wie bei den Opioiden/Opiaten (siehe dort).

Vorgeschlagen wird die Aufnahme von:

Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproinsäure: Alle Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

Phenytoin: Tablette, Filmtablette (bereits umgesetzt zum 01.04.2014)

Bewertung:

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

45 Andermann F et al. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*; 48; 464-469 /2007/

46 Lelorier J et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*; 70; 2179-2186 /2008/

47 Lelorier J et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*; 70; 2179-2186 /2008/

48 Duh MS et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology*; 72; 2122-2129 /2009/

49 Berg MJ et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*; 71 (7); 525-530 /2008/

50 Di Bonaventura C et al. Switching from branded to generic antiepileptic drugs as a confounding factor and unpredictable diagnostic pitfall in epilepsy management. *Epileptic Disord*; 9 (4); (2007) 465-466 /2007/

51 NN. Zum Wechsel auf Generika in der antiepileptischen Therapie. *Arznei-Telegramm*; 44; 44-45 /2013/

Zu den Wirkstoffen Carbamazepin, Primidon und Valproinsäure bestehen dissente Positionen (vgl. Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 08.04.2015).

Darüber hinaus wird auf die Bewertung zu den Einwänden 1 und 2 verwiesen.

Vom Stellungnehmer wurde eine systematische Übersicht einschließlich Metaanalyse vorgelegt⁵². Diese schließt RCTs sowie Beobachtungsstudien ein, in denen die Anfallshäufigkeit und weitere Endpunkte im Vergleich von Originalprodukt und Generikum untersucht wurden. In den RCTs wurden keine Unterschiede in der Anfallshäufigkeit festgestellt, bei den vom Evidenzlevel her niedrigeren Beobachtungsstudien wurden Trends zu einer vermehrten Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen bzw. Änderungen bei den Arzneimittelverordnungen festgestellt, die nach Auffassung der Autoren auf eine Änderung bei der Anfallskontrolle zurückgeführt werden könnten. Jedoch bestehen bei diesen Studien erhebliche Limitationen aufgrund nicht gemessener Confounder bzw. anderer Faktoren aufgrund des Studiendesigns. Limitationen bei den RCTs waren eine kurze Studiendauer und kleine Patientenkollektive. Die Studien wurden hinsichtlich Unterschieden in pharmakokinetischen Parametern gewertet.

Wie bereits bei der in Einwand 1 zitierten systematischen Übersichtsarbeit (Yamada Y, Welty T. E, 2011) zeigen sich auch hier inkonsistente Ergebnisse zwischen Studien mit unterschiedlichem Evidenzgrad.

Für die weiteren Literaturstellen zu Fallberichten, retrospektiven Analysen sowie der S1-Leitlinie der DGN ergibt sich dasselbe Bewertungsergebnis wie bereits bei den Einwänden 1 und 2 dargelegt.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sich allein aus der Zuordnung zu einer Indikationsgruppe keine unmittelbare Übertragbarkeit auf alle Wirkstoffe dieser Gruppe ableiten lässt. Insofern ist die Entscheidung zu Phenytoin im Rahmen der 1. Tranche auch nicht vorgefährlich für die Entscheidung über weitere Antikonvulsiva mit anderen Wirkstoffen.

4. Einwand:

Prof. Blume

[...]

Mit Hilfe retardiert freisetzen Zubereitungen wird bei der Langzeittherapie mit Antiepileptika eine bessere Anfallskontrolle und – vor allem – bessere Verträglichkeit infolge geringerer Fluktuationen der Serumkonzentrationen erreicht [Bialer, 2007]⁵³.

52 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/

53 Bialer, M.: Extended-release formulations for the treatment of epilepsy. *CNS.Drugs*, 21/9 (2007) 765-774.

Aus der Praxis wurde wiederholt auf Probleme bei der generischen Substitution mit oralen Antiepileptika hingewiesen. Um ein solches Risiko zu minimieren, empfehlen viele Therapie-Leitlinien, von einer generischen Substitution bei oralen Antiepileptika vollkommen abzusehen.

Nachfolgend soll beispielhaft auf Publikationen hingewiesen werden, in denen über Probleme bei der generischen Substitution mit oralen Antiepileptika berichtet wurde:

"Probleme bei der Generika-Substitution von Antiepileptika" [Krämer 2010]⁵⁴:

In dieser Übersichtsarbeit wird – neben einigen unzutreffenden Aussagen zur Aussagekraft von Bioäquivalenzstudien zum Beleg der therapeutischen Äquivalenz generischer Arzneimittel sowie zu deren Zulassung im Allgemeinen – über Erfahrungen mit der Generikasubstitution bei Antiepileptika berichtet.

- In einer retrospektiven Kohortenstudie in Kanada [LeLorier 2008]⁵⁵ wurde die Frequenz von generischen Substitutionen bei Lamotrigine analysiert und überprüft, wie häufig es dabei zu Problemen kam, die weitere medizinische Maßnahmen erforderlich machten. Bei den 671 Patienten wurde in 27,9 % eine Therapienumstellung auf ein anderes wirkstoffgleiches Produkt vorgenommen. In 27,5 % dieser Fälle war eine Rückumstellung erforderlich.
- Mit Hilfe einer internetbasierten Befragung wurden die Erfahrungen von Epileptologen in Deutschland, Österreich und der Schweiz mit der Generika-Substitution bei Antiepileptika erfasst und 600 Rückantworten ausgewertet [Krämer 2007]⁵⁶.
[Abb.]

"Substitution of anticonvulsant drugs" [Steinhoff 2009]⁵⁷:

In dieser Übersichtsarbeit wird auf retrospektiv erhobene Erkenntnisse aus großen Datenbank-Analysen hingewiesen und herausgestellt, dass die generische Substitution bei Antiepileptika mit dem Risiko einer erhöhten Frequenz epileptischer Anfälle verbunden ist und gleichzeitig zu einem Mehrbedarf an Medikation führen kann oder sogar eine Rückumstellung erfordert.

"Antiepileptic drug switching and epilepsy-related events in subjects with epilepsy: a case-control analysis of health insurance claims data" [Nguyen 2013]⁵⁸:

54 Kraemer, G. and Honegger, U.: Probleme bei der Generika-Substitution von Antiepileptika. Schweizer Archiv fuer Neurologie und Psychiatrie, 161/7 (2010) 244-249.

55 LeLorier, J., Duh, M.S., Paradis, P.E., Lefebvre, P., Weiner, J., Manjunath, R., and Sheehy, O.: Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. Neurology, 70/22 Pt 2 (2008) 2179-2186.

56 Kramer, G., Steinhoff, B.J., Feucht, M., Pfafflin, M., and May, T.W.: Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. Epilepsia, 48/3 (2007) 609-611.

57 Steinhoff, B.J., Runge, U., Witte, O.W., Stefan, H., Hufnagel, A., Mayer, T., and Kramer, G.: Substitution of anticonvulsant drugs. Ther.Clin.Risk Manag., 5/3 (2009) 449-457.

58 Nguyen, H. 2013. Antiepileptic Drug Switching and Epilepsy-related Events in Subjects with Epilepsy: A Case-Control Analysis of Health Insurance Data.

In einer retrospektiven Datenbankanalyse konnte für Epilepsiepatienten, bei denen innerhalb von 90 Tagen vor dem Anfallsereignis eine Umstellung auf ein bioäquivalentes Präparat erfolgt war, gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer mit der Epilepsie verbundenen Notfallbehandlung erforderlich war. Bei weiterer Aufgliederung der Befunde ergab sich eine besonders starke Erhöhung bei Carbamazepin und Phenytoin.

"Antiepileptic Medication Drug Formulation Changes and their Relationship to Outcomes" [Rascati 2009]⁵⁹:

In dieser retrospektiven Datenbankanalyse konnte in Übereinstimmung mit früheren Studien gezeigt werden, dass Patienten, die eine Akutbehandlung aufgrund eines epileptischen Anfalls benötigten, signifikant häufiger zuvor von einer Umstellung betroffen waren. Unter Beachtung der Limitierungen in der Datenqualität der Studie und gewissen notwendigen Annahmen durch die Auswertenden (Surrogatmarker anstelle Diagnose "Anfall") kann abgeleitet werden, dass bei Patienten mit einem epileptischen Ereignis ein 80% höheres Risiko bestand, wenn bei diesen in den sechs Monaten zuvor ein Präparatewechsel vorgenommen worden war.

Obwohl Befunde aus kontrollierten Studien zur Substitution mit oralen Antiepileptika bislang fehlen (u.a. aus den in Kapitel 4.3 diskutierten Gründen), kann basierend auf den vorstehend zusammengefassten Praxiserfahrungen abgeleitet werden, dass eine Aut-idem-Substitution bei dieser Arzneimittelgruppe mit unkalkulierbaren Risiken verbunden ist und daher vermieden werden sollte.

Der Stellungnehmer weist in der mündlichen Anhörung darauf hin, dass bisher bei der Zulassung von Retardarzneimitteln die Frage, wie schnell die Wirkung bei einer Dauermedikation, also im Steady State, absinkt, nicht Gegenstand der Prüfung im Zulassungsverfahren sei. Das führe bei den Antiepileptika zu dem sogenannten End-of-Dose-Failure, einem Absinken unter die benötigte Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls und damit einem verstärkten Auftreten von epileptischen Anfällen.

Bewertung:

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

Zu den Wirkstoffen Carbamazepin, Primidon und Valproinsäure bestehen dissente Positionen (vgl. Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 08.04.2015).

Darüber hinaus wird auf die Bewertung zu den Einwänden 1 bis 3 verwiesen.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sich allein aus der Zuordnung zu einer Indikationsgruppe keine unmittelbare Übertragbarkeit auf alle Wirkstoffe dieser Gruppe ableiten lässt. Insofern ist die Entscheidung zu Phenytoin im Rahmen der 1. Tranche auch nicht vorgeiflich für die Entscheidung über weitere Antikonvulsiva mit anderen Wirkstoffen.

59 Rascati, K.L., Richards, K.M., Johnsrud, M.T., and Mann, T.A.: Effects of antiepileptic drug substitutions on epileptic events requiring acute care. *Pharmacotherapy*, 29/7 (2009) 769-774.

5.2 Opioide

5. Einwand

Morphin, Hydromorphon und Oxycodon – alle Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

ABDA

Unter anderem aufgrund der Auswertungen und Überlegungen zu Substitutionsausschlüssen und pharmazeutischen Bedenken werden die Wirkstoffe Morphin, Hydromorphon und Oxycodon zur Aufnahme in die Anlage VII, Teil B vorgeschlagen. Bei diesen Wirkstoffen wird vorgeschlagen, zunächst lediglich die modifiziert freisetzenden Darreichungsformen in die Substitutionsausschlussliste aufzunehmen. Hintergrund ist, dass verschiedene, modifiziert freisetzende Formulierungen sich hinsichtlich der Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit, v. a. bei gleichzeitiger Nahrungsmittelaufnahme, deutlich voneinander unterscheiden können^{60 61}. Wenn ein Patient, wie dies üblicherweise der Fall ist, nach einem Produktwechsel das gewohnte Einnahmeschema (z. B. nach einer Mahlzeit) beibehält, kann dies zu veränderten Wirkstoffspiegeln führen⁶². Daher sollten Präparate mit modifizierter Wirkstofffreisetzung nur ausgetauscht werden, wenn es konkrete Belege für Bioäquivalenz (auch zwischen Generika) gibt⁶³. Diese sind aber i.d.R. bei Produktwechseln insbesondere zwischen verschiedenen Generika nicht vorhanden, da Bioäquivalenz im Rahmen der Zulassung nur zu einem Referenzprodukt (i.d.R. dem Originator) belegt werden muss, nicht aber zwischen verschiedenen generischen Präparaten.

Bewertung:

Zu den Wirkstoffen Buprenorphin und Oxycodon:

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 Freiset-

60 EMA. Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation) (CHMP/EWP/280/96 Corr*). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003126.pdf

61 EMA. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140482.pdf

62 Wunderer H. Arzneimittel richtig Einnehmen. Eschborn: Govi. 2000

63 DPhG Leitlinie Gute Substitutionspraxis 2002 und Update 2014. Pharm Ztg; 147 (10); 161-168 /2002/ http://www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionspraxis.pdf

zungsrates 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 Betäubungsmittelgesetz⁶⁴ lässt sich insoweit entnehmen, „dass der Austausch von opiathaltigen Schmerzmitteln durch Generika entsprechend den rechtlichen Vorgaben der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (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 vorgenom-

64 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)

men werden, wenn die Wirkstärken ("in-vivo Freisetzungsraten") und die Wirkstoffmengen (Beladungsmenge) der Pflaster übereinstimmen.“

Ein zusätzliches Risiko für die Betäubungsmittel-Sicherheit berge nach Auffassung des BfArM der Austausch eines Betäubungsmittels durch ein in Wirkstärke identisches Betäubungsmittel nicht. Hinsichtlich oral zu verabreichender Opioiden 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. 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, liegen nicht vor. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass infolge einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für die verordnende Ärztin / den verordnenden Arzt nach §§ 73 Abs. 5 Satz 2 i. V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V weiterhin die Möglichkeit besteht, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

Das Argument des Stellungnehmers hinsichtlich Unterschieden in der Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme kann anhand der Fachinformationen für die angeführten 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.

6. Einwand:

Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin

Patienten mit chronischen Schmerzen sind auf gleichmäßige Dosierungen und Spiegel von Opioiden angewiesen. Die exakte Einstellung erfolgt mit Hilfe von Schmerztagebüchern, in denen die Wirkdauer der jeweiligen Substanzen wie auch die exakte Wirkstärke anhand der Schmerz- und Dosierangaben ermittelt wird. Mit Hilfe dieser Instrumente wird die Dosis wie auch die Einnahmeintervalle exakt adjustiert. Veränderungen dieser Präparate bewirken unmittelbare Veränderungen für den Patienten, spürbar in Form von stärkeren Schmerzen, Verlust der Arbeitsfähigkeit, Fahrtüchtigkeit oder auch Störung des Nachtschlafes.

Mühsam, oft über Wochen gefundene Einstellungen sind damit nicht mehr für den Patienten verfügbar, ein Wechsel zu einem anderen Präparat mit gleichem Inhaltsstoff und gleicher

Dosierung, aber unterschiedlicher Galenik bedeutet eine Neueinstellung. Dies gilt nicht nur für den Wechsel von Originalpräparaten zu Generikapräparaten, sondern genauso für den Wechsel von einem Generikum zu einem anderen Generikum oder von Generika zu Originalpräparaten. Immer ist die exakte Einstellung mit dem jeweiligen Präparat entsprechend der jeweiligen Pharmakokinetik entscheidend für Wirkstärke und Wirkdauer.

Höhere Spitzenkonzentrationen und niedrigere Konzentrationen am Ende der Wirkdauer führen zu Schmerzdurchbruch, mit der Notwendigkeit weiterer Medikation, Zusatzmedikation und weiterer Arztbesuche. Aus diesem Grund hält die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin eine Austauschpflicht von Opioiden im Rahmen der Rabattverträge für hochproblematisch, sie gefährdet die stabile Einstellung von Patienten mit chronischen Schmerzen.

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

[...]

Kritisch ist anzumerken, dass die Bioäquivalenz weder die Aufnahme des Wirkstoffes in das Organ noch die Gewebegängigkeit untersucht. Auch hängen der Wirkstoffgehalt des Blutes und der Wirkstoffgehalt des zu behandelnden Organs nicht zwangsläufig zusammen. Darüber hinaus können verschiedene Generika – trotz ihrer pharmakologischen „Vergleichbarkeit“ mit dem Originalprodukt – untereinander erhebliche Unterschiede aufweisen.

[...]

Der zuständige Ausschuss des Bundestages hat die Petition der Deutschen Schmerzliga einstimmig beschieden und auch der Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages hatte sich eindeutig hinter die Forderung der Deutschen Schmerzliga gestellt. Umgesetzt ist sie jedoch bis heute noch nicht.

Flankiert wird die Forderung der Petition u.a. von der 2014 aktualisierten Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ der DPhG (Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V.) Hier sind u.a. Opioid-Analgetika als eine der Arzneimittelgruppen beschrieben, bei der eine Substitution kritisch sein kann.

[...]

Die klinische Relevanz dieser Unterschiede wird belegt durch die einzige klinische Studie zur Auswirkung von Umstellungen von WHO Stufe III-Opioiden an 424 Patienten. In dieser Studie war für 85 Prozent der Patienten die Umstellung mit einer signifikanten Schmerzzunahme, Nebenwirkungen und gravierenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität verbunden. Eine Querschnittbefragung der Teilnehmer ergab, dass 76,2 bzw. 42,7 Prozent der durch die Umstellung Betroffenen, eine absolute Zunahme ihrer Schmerzintensität um mindestens eine bzw. zwei Stufe(n) auf der NRS-Skala (0-10) und mit 53,6 Prozent über die Hälfte eine relative Zunahme um mindestens 30 Prozent erfuhr. Es zeigte sich zusätzlich in allen Bereichen des alltäglichen Lebens eine deutliche umstellungsbedingte Zunahme der schmerzbedingten Beeinträchtigungen. Der Autor fasst zusammen: „Insgesamt erweist sich die Wirkstoffidentische Substitution stark wirksamer Opioid-Analgetika für Betroffene als schwerwiegende therapeutische Intervention, die entscheidend und nachhaltig Einfluss auf das Behandlungsergebnis nimmt und bei der die Hälfte der Betroffenen mit einer signifikanten Verschlechterung der Schmerzintensität einhergeht.“⁶⁵

65 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/

Bezüglich des Kriteriums „Drug-Monitoring im Falle einer Umstellung laut Zulassung und Fachinformation“ verweisen wir beispielhaft auf das Opioidanalgetikum Hydromorphon. Hier ist laut Fachinformation zu beachten, „dass Patienten nach erfolgter Einstellung (Titration) auf wirksame Dosen eines bestimmten Opioides nicht ohne ärztliche Beurteilung und sorgfältige[r] bedarfsorientierte[r] Neueinstellung auf ein anderes Opioid umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche, analgetische Wirkung nicht gewährleistet.“ Die Fachinformationen der meisten Opiode enthalten entsprechende Hinweise zur individuellen ärztlichen Begleitung der Therapie bei Ein- bzw. Umstellung. Dies ist ein Beleg für die Sensibilität dieser Substanzklasse, die daher nach § 129 SGB V nicht austauschbar ist.

Den vermeintlichen Einsparungen bei (substanzgleichem) Präparatewechsel stehen oft deutlich höhere Folgekosten gegenüber. Dies betrifft nicht so sehr die (ohnedies der Budgetierung unterworfenen) notwendigen häufigeren Arztbesuche zur Neueinstellung, sondern vor allem die notwendige Begleitmedikation mit Antiemetika, Laxantien und kurzwirksamer Opiat-Bedarfsmedikation zur Dosistitration, der erneute Wechsel zu einem anderen Präparat, oft nur angefangene Packungen und häufige Wechsel bei notwendiger Titration und Neueinstellung der Opiatmedikation.[...]

Bedeutet eine Neueinstellung schon für Patienten mit nicht Tumor bedingten Schmerzen eine gravierende Beeinträchtigung der Lebensqualität mit massiven körperlichen und psychischen Beschwerden, so stellt dies für Patienten in der Lebensendphase unter Palliativbedingungen eine nicht nur unzumutbare Verschlechterung der Lebensqualität dar, sondern in aller Regel fehlt für eine adäquate Neueinstellung auch die notwendige (Lebens)Zeit.

Das Argument, jeder Arzt könne mit dem „Aut Idem“ Kreuz einen Austausch nach entsprechenden Rabattverträgen verhindern, greift zu kurz: Ärzte, die dieser Aufforderung folgen, werden mit Arzneimittelregressen drangsaliert und sind inzwischen nicht mehr bereit, dieses Risiko auf eigene Kosten zu übernehmen.[...]

Unter Abwägung all der geschilderten Risiken und Gefahren für Patienten ist der Gesetzgeber bzw. der von ihm beauftragte Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) aufgerufen, Sicherheit in der Therapie für Patienten herzustellen, die auf stark wirksame Opiate angewiesen sind. Es kann nicht der Beliebigkeit der Vertragspartner anheimgestellt sein, ob diese Risiken für Patienten sicher ausgeschaltet werden. Deshalb muss der ausschließlich ökonomisch bedingte und getriebene Austausch von Opioiden vom Gesetzgeber verhindert werden. Dies erfordert die Sorgfaltspflicht für die betroffenen Patienten, aber auch ökonomischer Sachverstand.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 5.

Die vom Stellungnehmer angeführte explorative Querschnittsbefragung⁶⁶ von Patientinnen/Patienten ist aufgrund eines erheblichen Verzerrungspotenzials aufgrund des Stu-

66 Überall M; Müller-Schwefe G. Auswirkungen medizinisch nicht indizierter Umstellungen einer Therapie mit stark wirksamen Opioid-Analgetika aus Patientensicht – warum das Gleiche nicht immer auch das Selbe ist. MMW-Fortschr.Med.; 151 Suppl. Nr 1 S18-23 / 2009/

diendesigns (u.a. aufgrund des offenen Designs, fehlender Kontrollgruppe, nicht konfirmatorischer Auswertung, Datenerhebung nur zu einem Zeitpunkt) und verschiedener anderer möglicher Verzerrungsfaktoren wie einem Selektionsbias hinsichtlich der Teilnehmer und einem Informationsbias für eine Bewertung nicht ausreichend valide.

Hinsichtlich der Fachinformation zu Hydromorphon ist anzumerken, dass sich die angeführten Hinweise zur Umstellung auf ein anderes Opioid nicht auf einen wirkstoffgleichen Austausch beziehen.

Dass die Dosierung individuell anzupassen ist und eine regelmäßige Überprüfung durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt erfolgen sollte, steht außer Frage, diesbezüglich nehmen Opiode aber auch keine Sonderstellung gegenüber anderen verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ein. Hinweise zu einem erforderlichen Drug Monitoring oder vergleichbarer Anforderungen finden sich nicht.

Soweit darauf hingewiesen wird, 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, wird diese Einschätzung 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.

7. Einwand:

Prof. Blume

[...] Durch die Retardierung konnte eine signifikante Verlängerung der Wirkdauer erreicht werden, so dass die Präparate nur noch 1-2mal täglich verabreicht werden müssen.[...] Die vom Retardierungsgrad der Präparationen abhängige Wirkdauer ist bislang nicht Gegenstand der Bioäquivalenzprüfung. Daher können sich die zugelassenen Produkte in dieser Qualität unterscheiden.

Ein geeigneter, den Retardierungsgrad beschreibender pharmakokinetischer Parameter ist die Halbwertsdauer (HWD). Diese wurde für diverse orale Opioid-Retardprodukte vergleichend untersucht [Güttler 2012]⁶⁷. Bei 13 generischen Morphin-Retardpräparaten ergab sich

67 Güttler, K.: *[Opioid effects - galenics make the difference]*. Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther., 47/4 (2012) 224-230.

für diesen Parameter eine Schwankungsbreite zwischen 5,5 und 13 Stunden. Solche Unterschiede sind zweifellos therapeutisch relevant und würden bei einem unbedachten Produktaus-tausch zu Problemen für den Schmerzpatienten mit dem Risiko verstärkter Schmerz-attacken am Ende des Dosierungsintervalls führen.

Auf diesen grundsätzlichen Überlegungen fußend wurde vor einer generischen Substitution mit Opioid-Retardpräparaten wiederholt gewarnt [Schweim 2008; Dickman 2007]^{68 69}.

Dieses potentielle Risiko wurde zwischenzeitlich durch die Ergebnisse einer standardisierten Querschnittsbefragung aus dem Praxisalltag belegt⁷⁰ [Überall 2009]. Dabei wurden 11.186 Ärzte zu verschiedenen Aspekten der Aut-idem-Substitution mit stark wirksamen Opioid-Analgetika befragt. Ziel war die Erhebung repräsentativer Daten zu Häufigkeit und Folgen eines solchen Präparateaus-tauschs aus Sicht der behandelnden Ärzte. [Abb.]

In 79,9% der Fälle bereitete die Umstellung therapeutische Probleme, so dass bei 28,9% der Patienten eine Dosis-Anpassung, bei 14,0% ein neuerlicher Wechsel auf ein anderes Opioid-Analgetikum und bei 54,1% eine Rückumstellung auf das ursprüngliche Ausgangspräparat erforderlich wurde.

Schmerzpatienten sind chronisch krank und müssen meist lebenslang therapiert werden. Sie bedürfen einer individuellen Einstellung der Arzneimittelbehandlung, was z.T. Wochen bis Monate dauert. Durch eine Umstellung auf ein wirkstoffgleiches anderes Präparat kann sich die Wirksamkeit oder Verträglichkeit infolge abweichender Wirkdauer verändern. Infolge dieser Probleme ist für die Mehrzahl der Betroffenen der Präparatewechsel mit einer Neuein-stellung verbunden. Vor diesem Hintergrund sollten die Opioid-Retardpräparate von der Ver-pflichtung zur Aut-idem-Substitution ausgeschlossen werden.

Der Stellungnehmer weist in der mündlichen Anhörung darauf hin, dass bisher bei der Zulas-sung von Retardarzneimitteln die Frage, wie schnell die Wirkung bei einer Dauermedikation, also im Steady State, absinkt, nicht Gegenstand der Prüfung im Zulassungsverfahren sei. Das führe bei Opioiden zu dem sogenannten End-of-Dose-Failure, einem Absinken unter die benötigte Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls und damit einem verstärkten Auf-treten von Durchbruchschmerzen. Zum Beispiel bei Fentanyl-Pflastern könnten etwa 25 Pro-zent der Patienten das Pflaster nicht über drei Tage tragen, sondern müssten alle zwei Tage wechseln, weil die Konzentration schon zu stark absinke. Das sei ein immanentes Problem bei den Indikationen, bei denen es individuell darauf ankomme, möglichst gleichmäßige Spiegel zu erreichen.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu den vorherigen Einwänden.

Die vom Stellungnehmer angeführte Querschnittbefragung von Ärztinnen und Ärzten ist we-gen eines erheblichen Verzerrungspotenzials aufgrund des Studiendesigns und verschiede-

68 Schweim, H.G., and Wasem, J.: Zur Austauschbarkeit von stark wirksamen Analgetika im Rahmen der Aut-idem-Regelung. PZ, 153/22 (2008) 62-66.

69 Dickman, A. and Gibbs, M.: *The problem with generic scribs for m/r strong opioids*. Prescriber, 18/20 (2007) 44-49.

70 Ueberall, M.A., and Mueller-Schwefe, G.: Häufigkeit und Verlauf medizinisch nicht indizierter Umstellungen einer Therapie mit stark wirksamen Opioidanalgetika aus ärztlicher Sicht - mehr Folgen als vermutet mit zahlreichen Konsequenzen fuer PAatient und Arzt. MMW.Fortschr.Med, 151/Suppl 1 (2009) 18-2

ner anderer Faktoren wie einem möglichen Selektionsbias hinsichtlich der Teilnehmer und einem Informationsbias für eine Bewertung nicht ausreichend valide.

Die vom Stellungnehmer angeführten Unterschiede in den Halbwertsdauern von retardierten Morphinpräparaten, die händisch aus mittleren Plasmakonzentrationszeitkurven ermittelt wurden, lassen sich anhand der Fachinformationen nicht verifizieren. Das Präparat mit der Halbwertsdauer von 13 Std. ist nicht mehr am Markt verfügbar ist. Die übrigen Angaben unterscheiden sich nicht wesentlich.

Bei den Fentanyl-Pflastern, die austauschbar sind, handelt es sich ausschließlich um Matrixpflaster. In den meisten Fachinformationen sowohl des Originalpräparates als auch der Generika finden sich Hinweise, dass es notwendig sein kann, das Pflaster schon nach 48 Stunden zu wechseln. Teilweise beziehen sich diese auf den Therapiebeginn, es finden sich aber auch generelle Hinweise für die Fälle, in denen ein früherer Wechsel erforderlich ist. Auch wird darauf hingewiesen, dass unter Umständen regelmäßig zusätzliche Dosen eines kurzwirksamen Analgetikums für Durchbruchschmerzen benötigt werden. Fast alle Patienten müssten trotz Behandlung mit einem Fentanylpflaster zusätzlich mit einem starken, schnell freisetzenen Arzneimittel behandelt werden. Insofern beziehen sich die Angaben nicht auf einen Austausch verschiedener Generika untereinander bzw. mit dem Originalpräparat, vielmehr kommt in diesen Angaben 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. Sie rechtfertigen daher nicht generell eine Ausnahme vom Austauschgebot des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V. Aus den Hinweisen zur möglichen Applikationshäufigkeit bzw. Dauer der Anwendung, die ansonsten für alle Präparate mit 72 Stunden angegeben wird, ergibt sich daher kein Erfordernis einer Aufnahme in die Anlage VII Teil B. Anhand der Angaben in den Fachinformationen lässt sich nicht ableiten, dass die Kriterien dafür erfüllt sind.

8. Einwand:

Bürger Initiative Gesundheit e.V.

[...]

Eine Forderung der „Koalition gegen den Schmerz“ war seit Beginn an, die Opiode der WHO-Stufe III aus der automatischen Austauschpflicht nach § 129 SGB V herauszunehmen. Die Koalition konnte erfolgreich auf die gravierenden Probleme aufmerksam machen, die daraus entstehen:

- (1) Gefährdung des Patienten durch unterschiedliche Galenik und Freisetzungsprofile.
- (2) Mangelnde Compliance durch ständig wechselnde Medikamentenpackungen. Die gestörte Compliance fördert den Prozess der Chronifizierung.
- (3) Jeder Austausch eines Opioids kommt einer Neu-Einstellung des Patienten gleich.
- (4) Vermehrtes Auftreten von Schmerzen und Nebenwirkungen durch den Austausch wirkstoffgleicher Opiode.
- (5) Zusätzliche Kosten infolge vermehrter Arztbesuche, korrigierender Verordnungen, Krankenhauseinweisungen, Chronifizierung.

Bereits 2010 hatte die Deutsche Schmerzliga eine entsprechende Petition mit mehr als 70.000 Unterschriften eingebracht, die vom Petitionsausschuss einstimmig beschieden wurde. Seitdem warten die betroffenen Patienten auf eine Umsetzung dieser Forderung.

[...]

Trotz des anhaltenden Leidensdrucks der Schmerzpatienten, des eindeutigen Votums der Politik und eines jahrelangen „Verschiebebahnhof“ dieser Thematik, sind die Opiode der WHO-Stufe III noch immer nicht auf der Liste enthalten.

Dies stößt auf unser absolutes Unverständnis. Wir fordern hiermit eindringlich, dass über die Substanzgruppe der Opiode so rasch wie möglich zum Wohl der Schmerzpatienten entschieden wird. Ein weiteres Verzögern des Prozesses ist nicht mehr akzeptabel.

Bewertung:

Es wird auf die Bewertung zu den vorherigen Einwänden verwiesen.

5.3 Phenprocoumon

9. Einwand:

MEDA

- 1) Geringfügige Änderungen der Dosis oder Plasmakonzentration von Phenprocoumon führen zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung (Prophylaxe des Herzinfarkts und anderer thromboembolischer Ereignisse) oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (Blutungen). Hinsichtlich seiner engen therapeutischen Breite ist Phenprocoumon seit Jahrzehnten ein Standardbeispiel in der medizinisch-pharmazeutischen Lehre auf welches in zahlreichen Lehrbüchern und Vorlesungen verschiedener Fachrichtungen verwiesen wird (Vergleiche z.B. Graefe, Lutz, Bönisch; Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, Seite 19, Thieme Verlag 2011 . Skript zur Arzneimitteltherapiesicherheit der Landesapothekerkammer Hessen 2014, http://www.apothekerkammer.de/uploads/amts_2014_skript_hessen_original.pdf).
- 2) Infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel können nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten. Dies ist bereits eine Folge des vorangegangenen Kriteriums. Da es sich bei Phenprocoumon bereits um Lehrbuchmeinung handelt, finden sich freilich keine modernen Studien, welche solches allgemeine Wissen nochmals replizieren. Hier sei lediglich auf mehrere jüngere Einzelberichte zu schlechter Einstellbarkeit, Spontanhämatomen, sowie zu hohen und zu niedrigen INR-Werten verwiesen (Arzneitelegramm 2014 (45) 2, 24; Deutsches Ärzteblatt 2011 (108) 36, A 1861).
- 3) Gemäß Fachinformation ist über die Phase der Therapieumstellung hinaus für Phenprocoumon eine regelmäßige Therapiekontrolle vorgesehen: "Eine regelmäßige Kontrolle der Wirkung von Phenprocoumon durch Bestimmung der Thromboplastinzeit ist unerlässlich. Die Gerinnung muss stets vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung kontrolliert werden. In den ersten Behandlungstagen sind engmaschige (alle 1 - 2 Tage) Kontrollen angezeigt. Bei stabil eingestellten Patienten sind größere Intervalle zwischen den Kontrollen im Allgemeinen ausreichend (jedoch mindestens regelmäßig alle 3 - 4 Wochen), sofern keine abrupten Änderungen hinsichtlich Nebenmedikationen, Ernährungsgewohnheiten oder Allgemeinzustand (z. B. Fieber) vorliegen." (Fachinformation Marcumar®)

Die Intensität dieses Drug Monitorings ist erheblich höher als die entsprechenden Anforderungen an eine Therapie mit Wirkstoffen, die der G-BA bereits in der 1. Tranche zur Beschlussfassung vorgesehen hat. So lautet es im Fall von Digoxin lediglich: "Eine regelmäßige Kontrolle des klinischen Bildes bei gleichzeitigem Monitoring der Digoxin-Serumkonzentrationen ist zu empfehlen." (Fachinformation Digacin®).

In der Gesamtschau erfüllen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Phenprocoumon (Darreichungsform Tabletten) somit die Kriterien für eine Aufnahme in Teil B der Anlage VII AM-RL. Dies

ist im Einklang mit der einschlägigen Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V., welche die Substitution von Antikoagulantien als kritisch einstuft (Blume et al. 2014, Leitlinie Gute Substitutionspraxis).

Der Stellungnehmer reicht im Nachgang zur mündlichen Anhörung die beiden Publikationen Dentali et al. 2011 und Ghate et al. 2011 ein.

10. Einwand:

Phenprocoumon – alle Darreichungsformen

ABDA

Phenprocoumon zählt zu den Arzneistoffen mit den häufigsten ärztlich angeordneten Substitutionsverboten und ist die Substanz mit den häufigsten pharmazeutischen Bedenken.

[...]

Ein Therapieversagen hat aufgrund der Indikationsgebiete große klinische Bedeutung. Vitamin-K-Antagonisten gehören, unseres Erachtens unstrittig, zu den Arzneistoffen mit einer geringen therapeutischen Breite. Eine optimale Therapie ist daher nur dann gewährleistet, wenn die Blutgerinnung weder zu stark noch zu schwach gehemmt wird. Bei Vitamin-K-Antagonisten erhöht eine Wirkungsverminderung das Thromboembolierisiko, wohingegen eine Wirkungsverstärkung das Blutungsrisiko erhöht. Die Wirkung muss deshalb durch regelmäßige Kontrollen des Blutgerinnungsparameters INR (und eben nicht durch ein TDM) überwacht werden.

Systematische Untersuchungen zur Häufigkeit von Problemen durch eine generische Substitution bei Phenprocoumon sind unseres Wissens nicht publiziert; sie würden von den Ethikkommissionen nach unserer Einschätzung auch nicht positiv beschieden werden (können). Fallberichte zeigen allerdings, dass durch Verwechslungen von Packungen Blutungsereignisse aufgetreten sind⁷¹. Für das vergleichbare orale Antikoagulum Warfarin liegen hingegen einige Untersuchungen zur Frage der therapeutischen (!) Äquivalenz von Generikum und Original vor. So zeigen verschiedene prospektive Studien ein vergleichbares klinisches Outcome von Generika und Original in Bezug auf INR, Dosisanpassungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen⁷². Retrospektive Untersuchungen zeigen jedoch teilweise ein etwas anderes Bild. So war bei einer Studie vor allem bei Patienten mit einer Erhaltungsdosis von < 4 mg/Tag nach der Umstellung auf das Generikum eine signifikant höhere Warfarindosis notwendig⁷³. Bei einer weiteren Untersuchung konnte der Großteil der Patienten hingegen ohne größere Probleme auf ein Generikum umgestellt werden. Bei einigen Pa-

71 Bausch J. Rabattvertrags-EI Dorado Deutschland - Wissen alle immer, was sie tun? AVP; 36; 50-52 /2009/

72 Kesselheim AS et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA; 300; 2514-2526 /2008/

73 Halkin H et al. Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. Clin Pharmacol Ther; 74; 215-221 /2003/

tienten traten allerdings stärkere Veränderungen des INR-Werts auf⁷⁴. Eine Datenbankanalyse von Versichertendaten zeigte ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit Präparatewechsel im Vergleich zu Patienten, die auf ein Präparat eingestellt waren⁷⁵. Bei Vitamin-K-Antagonisten kann man daher nach einem Präparatewechsel weder eine zu starke noch eine zu schwache Hemmung der Blutgerinnung ausschließen. Zu diesem Schluss kommt auch ein 2011 durchgeführter systematischer Literaturreview zur generischen Substitution von Warfarin⁷⁶.

11. Einwand:

Prof. Kuck (Asklepios Klinik St. Georg)

Im Hinblick auf mögliche therapeutische Komplikationen empfehle ich hiermit, das Antikoagulum Phenprocoumon von der Ersetzung durch wirkstoffgleiche Arzneimittel auszunehmen.

Bei Phenprocoumon handelt es sich um ein Medikament mit geringer therapeutischer Breite. Auch unter normalen Therapiebedingungen ist eine regelmäßige Kontrolle der INR-Werte erforderlich, um eine konstante, gute Einstellung der Patienten sicherzustellen. Ein Präparatewechsel auf ein wirkstoffgleiches Arzneimittel kann Veränderungen der Wirkspiegel nach sich ziehen, da die Bioverfügbarkeit von Generika zwischen 80-125% der Originalpräparate betragen kann. Dies kann bewirken, dass der enge therapeutische Bereich von Phenprocoumon verlassen und eine Neueinstellung des Patienten erforderlich wird. Bereits geringfügige Änderungen der Plasmakonzentration von Phenprocoumon können zu klinisch relevanten Veränderungen der angestrebten Wirkung (Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse) oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (Blutungen) führen.

In der Leitlinie der Deutschen pharmazeutischen Gesellschaft von 2014 wird die Substitution von Antikoagulantien ebenfalls als kritisch eingestuft (DPhG Leitlinie: Gute Substitutionspraxis, Blume et al. 2014). Es ist ferner zu beachten, dass der behandelnde Arzt nicht unbedingt von einem Präparatewechsel im Rahmen von Rabattverträgen erfährt und sich so die INR-Werte eines Patienten durchaus über mehrere Wochen außerhalb des therapeutischen Bereichs bewegen können. Hinzu kommt, dass ein Präparatewechsel, besonders bei älteren Patienten, immer zu Lasten der Compliance geht. Häufig ist es schwer Patienten zu vermitteln, warum sie nun plötzlich ein anderes Präparat, als das seit langem bewährte, einnehmen sollen, was dann zu Unregelmäßigkeiten bei der Einnahme führt.

Bewertung zu Einwand 12-14:

74 Witt DM et al. Evaluation of the clinical and economic impact of a brand name-to-generic warfarin sodium conversion program. *Pharmacotherapy*; 23; 360-368 /2003/

75 Ghate SR et al. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother*; 45 (6); 701-712 /2011/

76 Dentali F et al., for the Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy*; 31 (4); 386-393 /2011/

Der G-BA kommt dem Einwand nach und 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 1.03.2014 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.

5.4 Inhalativa zur Behandlung von Asthma/COPD

12. Einwand:

GSK

GSK sieht die Substitution von Inhalativa zur Behandlung von Asthma/COPD als unbedingt prüfenswert an. Dies betrifft die Wirkstoffkombination Salmeterol/Fluticasonpropionat (Viani[®]), sowie Fluticasonpropionat (Flutide[®]) und Salmeterolxinafoat (Serevent[®]), die an das Diskus[®] Inhalationsgerät gekoppelt sind.[...]

Im Rahmen einer Behandlung von Asthma bronchiale/COPD unter der Anwendung von inhalativen Corticosteroiden beschreibt die Bundesärztekammer⁷⁷, dass die klinische Wirkung der Behandlung ganz wesentlich von der bronchopulmonalen Deposition bestimmt wird (siehe auch Giraud, Roche 2002⁷⁸). Die Deposition ist wiederum abhängig von der Galenik des Präparates und der korrekten Inhalationstechnik des Patienten. Daraus ist abzuleiten, dass sich inhalative Arzneimittel bspw. in Bezug auf Technik und Anwendung unterscheiden können^{79 80 81}.

Diese Unterschiede sind insbesondere bei einer Langzeittherapie von großer Bedeutung. Hier spielt auch die Eignung des jeweiligen Patienten hinsichtlich einer Inhalationstechnik bzw. eines Inhalationssystems bei der Auswahl von Inhalativa eine wichtige Rolle in der ärztlichen Entscheidung der Therapie^{82 83}. Daher obliegt es gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma dem Arzt, bei Erstverordnung bzw. Wechsel eines inhalativen Arzneimittels, eine Anleitung bzw. Schulung des Patienten zu gewährleisten, um eine korrekte und möglichst fehlerfreie Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik sicherzustellen. Des Weiteren sieht die NVL über die Therapieeinstellung hinaus eine wiederholte Überprüfung der korrekten Inhalationstechnik durch den Arzt vor. Zusätzlich dazu sollte ein qualifizierter Apotheker eine korrekte Arzneimittelanwendung sowie Inhalationstechnik des Patienten sicherstellen⁷⁷.

77 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009, zuletzt geändert: August 2013. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl-asthma-2.aufg.-lang-5.pdf>

78 Giraud,V.; Roche,N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. European Respiratory Journal;19 (2); 246-251/2002/

79 Thomas,M.; Williams,A.E. Are outcomes the same with all dry powder inhalers? International Journal of Clinical Practice; 59(s149); 33-35/2005/

80 Gustafsson, P et al. Can patients use all dry powder inhalers equally well? International Journal of Clinical Practic; 59(s149); 13-18/2005/

81 Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. Prim Care Respir J; 18 (4); 243-249/2009/

82 Laube,Beth L. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. European Respiratory Journal; 37 (6); 1308-1417/2011/

83 Haughney, J. et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. Respiratory medicine; 102 (12); 1681-1693/2008/

Die Notwendigkeit der Sicherstellung einer korrekten Anwendung wird durch verschiedene Studien untermauert, die eine hohe Fehleranfälligkeit bei der Anwendung von Dosieraerosolen bzw. Pulverinhalatoren belegen^{78 84 85 86 87}. Der Anteil fehlerhafter Anwendungen liegt bei 50-80%⁸⁸ und weist auf einen erheblichen Verbesserungsbedarf hin⁸⁴. Van der Palen et al. 2013⁸⁹ führen einen direkten Vergleich zwischen den Inhalativa Diskus[®] und Elpenhaler[®] durch und finden eine niedrigere Anzahl von Anwendungsfehlern bei dem Diskus[®]. Da diese Studien auf repräsentativen Patientenpopulationen beruhen, sind diese Resultate nicht nur auf patientenindividueller Ebene relevant. Diese Studien zeigen, dass nicht alle Inhalativa als gleichwertig betrachtet werden können. Weiterhin lässt sich daraus ableiten, dass eine Substitution zu Anwendungsfehlern führen kann und somit die klinische Wirkung und damit auch der Therapieerfolg gefährdet sind und nicht mehr gewährleistet werden können.

Zahlreiche Studien belegen, dass eine ineffektive Inhalationstechnik zu einer Verschlechterung der Therapieadhärenz führen kann^{90 81}. Insbesondere kann eine falsche Inhalationstechnik zu einer Änderung der Wirkstoffkonzentration in der Lunge und somit zu einer klinisch relevanten Veränderung der angestrebten Wirkung führen⁷⁸. Thomas, Williams 2005⁷⁹, Price et al. 2005⁹¹ und Lavorini et al. 2013⁸⁷ zeigen ebenfalls Unterschiede in der klinischen Wirkung von verschiedenen Inhalativa.

Um solchen Risiken entgegenzuwirken, hält die NVL Ärzte an, für eine Langzeittherapie - wenn möglich - nur ein Inhalationssystem für die inhalative Medikation zu verordnen (siehe auch Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) 2014⁹²; Haughney et al. 2008⁸³).

[...]

Dieser vom Gesetzgeber vorgesehene Austausch eines rabattbegünstigten Inhalationssystems bei dem Apotheker führt dazu, dass der Arzt nicht weiß, welches Inhalationssystem der Patient tatsächlich bekommen hat. Diese Informationsasymmetrie kann Probleme und Risiken bergen, wenn dadurch eine korrekte Anwendung gefährdet ist, da sich Inhalationssysteme, wie Dosieraerosole und Pulverinhalatoren, zum Teil erheblich in ihrer Anwendung unterscheiden^{93 81 80 94}. [...] Eine Substitution des Inhalationssystems kann auch zu zusätzli-

84 Crompton,G.K. et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respiratory medicine*; 100 (9); 1479-1494/2006/

85 Cochrane, Mac G et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *CHEST Journal*; 117 (2); 542-550/2000/

86 Molimard,M. et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *Journal of aerosol medicine*; 16 (3); 249-254/2003/

87 Lavorini, F. et al. Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma and COPD. *Expert opinion on drug delivery*; 10 (12); 1597-1602/2013/

88 Hämmerlein, A., Müller U., Schulz, M. Pharmacist led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *Journal of evaluation in clinical practice*; 17(1); 61-70/2011/

89 van der Palen, J et al. A randomised cross-over trial investigating the ease of use and preference of two dry powder inhalers in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Expert opinion on drug delivery*; 10 (9); 1171-1178/2013/

90 Osman,L.M. How do patients' views about medication affect their self-management in asthma? *Patient education and counseling*; 32; S43-S49/1997/

91 Price,D.; Summers,M.; Zanen,P. Could interchangeable use of dry powder inhalers affect patients? *International Journal of Clinical Practice*; 59 (s149); 3-6/2005/

92 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG). Leitlinie Gute Substitutionspraxis. http://www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionspraxis.pdf

93 Haughney, J et al. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respiratory Medicine CME*; 3(3); 125-131/2010/

chen Kosten führen, beispielsweise aufgrund von Arztbesuchen zur Aufklärung und Schulung der Anwendung mit dem neuen Inhalativum^{91 87}. [...]

Frankreich, Spanien und Finnland schließen Inhalativa zur Behandlung von Asthma bronchiale/COPD von einer Substitution explizit aus^{95 96 97}.

Bewertung:

Siehe Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Tragende Gründe zur Beschlussfassung der 2. Tranche.

94 Williams, A. E.; Chrystyn, H. Survey of pharmacists' attitudes towards interchangeable use of dry powder inhalers. *Pharmacy world & science*; 29 (3); 221-227/2007/

95 Agence nationale de securite du medicament et des produits de sante. Portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du code de la santé publique. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9d46232ac1fe058178e944f1c98de9e4.pdf

96 Ministerio de Sanidad y Consumo. ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (Substitutionsausschlussliste Spanien). <https://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf>

97 Fimea. Criteria used in compiling the list. http://www.fimea.fi/medicines/substitutable_medicinal_products/criteria_used_in_compiling_the_list

5.5 Dermatika

13. Einwand:

BAH/BPI

Bei Arzneimitteln mit topisch wirksamen Substanzen insbesondere mit therapierelevanter Freisetzungsgalenik liegt der Ausschluss der Austauschbarkeit besonders nahe. Bei diesen Arzneimitteln hat die Bestimmung der Bioäquivalenz anhand der Plasmakonzentration des Wirkstoffes keine Aussagekraft in Bezug auf die therapeutische Wirkung. Daher ist bei Arzneimitteln mit topisch wirksamen Substanzen im allgemeinen sogar schon die generische Zulassung ausgeschlossen (vgl. die Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products Containing Known Constituents der Europäischen Arzneimittelagentur, CPMP/EWP/239/95, OVG Nordrhein-Westfalen, Beschluss vom 19.03.2009 - 13 A 1023/08, juris Rdnr. 16). Daraus folgt, dass bei Arzneimitteln mit topisch wirksamer Substanz erst recht die therapeutische Austauschbarkeit ausgeschlossen sein kann.

[...]

Vielmehr sind hier grundsätzlich pharmakodynamische und vergleichende klinische Studien für den Wirksamkeits- und Bioäquivalenznachweis erforderlich (vgl. Guideline on the Investigation of Bioequivalence des Committee for Medicinal Products for Human Use vom 20.01.2010, Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr, S. 24, mit Verweis auf Note for Guidance CPMP/EWP/239/95, S. 2 oben).

Anders als systemisch wirkende Arzneimittel erzielen Arzneimittel mit topisch wirksamen Substanzen ihre Wirkung nicht durch die Verteilung des Wirkstoffs über den Blutkreislauf, sondern im Gegenteil dadurch, dass der Wirkstoff gerade nicht über die Blutbahnen gleichmäßig im Körper verteilt, sondern konzentriert an eine bestimmte Stelle des Körpers gelangt, wo er hauptsächlich freigesetzt wird, wirkt und abgebaut wird. Vor diesem Hintergrund lassen sich aus Ergebnissen von Messungen der Plasmakonzentration des Wirkstoffs bei topisch wirkenden Arzneimitteln keine Aussagen über die therapeutische Wirksamkeit an dem spezifischen Wirkort ableiten.

[...]

Unterschiedliche Galenik, einhergehend mit unterschiedlichen Zusammensetzungen der Hilfsstoffe führen zu unterschiedlichen Freisetzungprofilen, d.h. zu unterschiedlichen Freisetzungen des Wirkstoffs in unterschiedlichen Mengen an unterschiedlichen Orten im Körper. Die quantitativ unterschiedliche Freisetzung an einem bestimmten Ort führt - wie unterschiedliche Dosierungen auch sonst - zu unterschiedlichen therapeutischen Ergebnissen, also klinisch relevanten Unterschieden. Unterschiedliche Freisetzungprofile haben daher bei topisch wirkenden Arzneimitteln „*klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung*“ i.S.d. Kriteriums 1 des § 52 Abs. 2 der Verfahrensordnung zur Folge. Demgemäß hält die Note for Guidance CPMP/EWP/239/95, S. 1, fest (eigene Übersetzung, Hervorhebungen nur hier):

„Lokal wirksame Arzneimittel sind Arzneimittel, die lokal angewendet werden und ihren therapeutischen Effekt lokal am Ort der Anwendung entfalten; eine systemische

Wirkung ist - sollte eine solche auftreten - eine unerwünschte Nebenwirkung. Beispiele sind [...] oral, vaginal oder rektal angewendete Arzneimittel, die lokal wirken [...]

*Ein Wechsel der Galenik oder der Darreichungsform kann bei diesen Arzneimitteln Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit haben. Entsprechende Auswirkungen sind beispielsweise bei der Veränderung der physikochemischen Eigenschaften des Arzneimittels oder seine Hilfsstoffe zu erwarten, weil durch die Modifikationen auch das **Maß der Freisetzung der therapeutisch wirksamen Substanz aus dem Arzneimittel verändert** wird...*

*Solche Arzneimittel können daher **nicht als im Wesentlichen ähnlich** begriffen werden...*

Wenn also schon zulassungsrechtlich eine generische Zulassung von Arzneimitteln mit topisch wirksamen Substanzen ausgeschlossen ist, weil der Bioäquivalenznachweis nicht anhand der Plasmakonzentration des Wirkstoffs zu führen ist, kann erst recht die therapeutische Austauschbarkeit von Arzneimitteln mit topisch wirksamen Substanzen zu verneinen sein, weil unterschiedliche Freisetzungsprofile klinisch relevante Veränderungen in der angestrebten Wirkung zur Folge haben können.

Nur vorsorglich möchten wir darauf hinweisen, dass der arzneimittelrechtlich allgemein anerkannte Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse auch für das Sozialversicherungsrecht vorgeflich ist (vgl. dazu BSG, Urt. v. 06.05.2009 – B 6 KA 3/08 R, MedR 2010, 276, juris Rdnr. 19; vgl. ferner BSG, Urt. v. 28.02.2008 – B 1 KR 16/07 R –, BSGE 100, 103, juris Rdnr. 15).

Nach alledem sollten topisch anzuwendende Arzneimittel, also die entsprechenden Wirkstoffe in Verbindung mit den topischen Darreichungsformen, in die Liste der nicht austauschbaren Arzneimittel aufgenommen werden.

Zudem wird vorgeschlagen, § 52 Abs. 2 Nr. 1 der Verfahrensordnung zu ändern.

In der mündlichen Anhörung wird ergänzend auf gastrointestinal wirkende topische Arzneimittel hingewiesen, bei denen es sich zwar um einen Sonderfall handle, aber nach Einschätzung des Stellungnehmers ein Austausch häufiger vorkomme als bei den Dermatika.

Es ginge bei diesen Arzneimitteln nicht so sehr um die Grundlage, sondern um die anderen Mechanismen bei der Galenik, die dann eine gezielte Freisetzung in bestimmten Abschnitten des Gastrointestinaltrakts sicherstellen und aus der unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen an unterschiedlichen Stellen im Magen-Darm-Trakt resultieren, weil dieser Teil der Körperoberfläche für topisch wirksame Substanzen noch schwieriger zugänglich sei als die Haut selber. Daher müsse das beachtet werden.

Als Beispiele werden die Wirkstoffe Mesalazin und Budesonid genannt.

Bewertung:

Siehe Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Tragende Gründe zur Beschlussfassung der 2. Tranche.

Bei den vom Stellungnehmer angeführten Wirkstoffen Mesalazin und Budesonid zur gastrointestinalen Anwendung finden sich in den Fachinformationen keine Hinweise darauf, dass die Kriterien für eine Aufnahme in die Anlage VII Teil B erfüllt sind.

Der Wirkstoff Budesonid gehört darüber hinaus auch zu den Inhalativa (siehe Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Tragende Gründe zur 2. Tranche).

14. Einwand:

Deutsche Dermatologische Gesellschaft / Berufsverband der Deutschen Dermatologen

1. Die DDG und der BVDD begrüßen es, dass mit der Erstellung einer "Nicht-Substitutionsliste" mehr Verordnungssicherheit und mehr Patientensicherheit geschaffen werden sollen.
2. Die im Bundesanzeiger vom 20.05.2014 gelisteten Wirkstoffe sind nach unserer Auffassung zu Recht als nicht-substituierbar klassifiziert worden.
3. Aus Sicht der Dermatologie und im Interesse der in Deutschland schwer hautkranken Patienten ist die "Nicht-Substitutionsliste" um folgenden Passus zu ergänzen: Topische Arzneimittel sind grundsätzlich von der Substituierbarkeit auszuschließen.

Begründung:

Topische (= äußerlich anzuwendende) Arzneimittel weisen gegenüber den systemischen Arzneimitteln eine grundlegende Besonderheit auf: neben dem Wirkstoff ist bei ihnen auch das Vehikel (z.B. Salbe, Creme, Lotion, Paste, Lösung) maßgeblich bestimmend für die Wirksamkeit und die Risiken der Anwendung. Die in der Dermatotherapie weltweit anerkannte Notwendigkeit der Berücksichtigung dieser Eigenwirkung jedes Vehikels aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften und seiner Inhaltsstoffe verbietet den mit dem verordnenden Arzt nicht abgestimmten Austausch selbst bei Vorliegen identischer Wirkstoffe in Art und Konzentration^{98 99 100 101 102 103 104 105 106}.

98 Narkar Y et al. Bioequivalence for topical products--an update. Pharm Res. 2010; 27: 2590-601.

99 Incecayir T et al. Assessment of topical bioequivalence using dermal microdialysis and tape stripping methods. Pharm Res. 2011; 28: 2165-75.

100 Yacobi A et al. Current challenges in bioequivalence, quality, and novel assessment technologies for topical products. Pharm Res. 2014; 31:837-46.

Die folgenden Risikopotenziale sind dabei maßgeblich:

4.1. Schwankungen in der Wirksamkeit

In Abhängigkeit von den Bestandteilen und der Zusammensetzung des Vehikels (galenisches Konzept) findet eine unterschiedliche Permeation, Penetration und Absorption des Wirkstoffes in und durch die Haut statt. Dieser Vorgang steht zudem mit dem individuellen Hautstatus und dem Applikationsareal in enger Wechselwirkung. Diese Wechselwirkung ist für die Bioverfügbarkeit des Arzneimittels, die Wirksamkeit und damit für den therapeutischen Erfolg maßgeblich. Deshalb kann grundsätzlich nicht von einer therapeutischen Äquivalenz bei wirkstoffgleichen Topika ausgegangen werden.

4.2. Nebenwirkungsrisiko des Wirkstoffes

Bei verschiedenen Vehikeln ist die Penetration potentiell nebenwirkungsträchtiger Wirkstoffe, beispielsweise der Glukokortikosteroide, unterschiedlich und unzureichend kontrollierbar. Hieraus entsteht insbesondere an kritischen Arealen (z.B. Gesicht, Hals, Genitalien) für den Patienten ein unbotmäßiges zusätzliches Nebenwirkungsrisiko. Falsch gewählte oder substituierte Vehikel erhöhen dieses Schadenspotential.

4.3. Nebenwirkungsrisiko durch unverträgliche Inhaltsstoffe

Ein beträchtlicher Teil der Patienten mit chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen, insbesondere Ekzemen, weist eine erhöhte Rate an Kontaktsensibilisierungen und Kontaktallergien auf. Diese beziehen sich vielfach auf Inhaltsstoffe topischer Arzneimittel. Selbst bei identischer Zubereitungsform und identischem Wirkstoff können unterschiedliche Begleitstoffe der topischen Arzneimittel kritisch sein, wenn diese eine dem Apotheker bei der Substitution nicht bekannte kontaktallergische Wirkung haben. In der Literatur wie auch im klinischen Alltag sind hinreichend viele Beispiele für zum Teil schwere Kontaktallergien durch unverträgliche Substanzen (z.B. Emulgatoren, Duftstoffe, Konservierungsstoffe, Penetrationsverstärker) bekannt.

4.4. Unverträglichkeit durch unverträgliche Galenik

101 Trotter L et al. Are all aciclovir cream formulations bioequivalent? *Int J Pharm.* 2005; 304: 63-71.

102 Lombardi Borgia S et al. In vitro skin absorption and drug release- a comparison of six commercial prednicarbate preparations for topical use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 68: 380-9.

103 Korting HC et al. One week terbinafine 1% cream (Lamisil) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis: a vehicle controlled study. LAS-INT-06 Study Group. *Med Mycol.* 2001; 39: 335-40.

104 Spruance SL et al. Effect of azone and propylene glycol on penetration of trifluorothymidine through skin and efficacy of different topical formulations against cutaneous herpes simplex virus infections in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 26: 819-23.

105 Wagner N et al. Differential penetration of skin by topical metronidazole formulations. *Adv Ther.* 1998; 15: 197-205.

106 Beck R et al. Penetration of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor using different topical application modes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999; 237: 89-92.

Patienten mit chronischen Hautleiden, beispielsweise Kinder mit Neurodermitis, weisen eine hochgradig reizbare und nur schwer beherrschbare Haut auf. Sowohl in der Wirkstofftherapie wie auch in der leitliniengerechten Basistherapie mit wirkstofffreien Grundlagen kommt der phasen- und hautzustandsgerechten Wahl des Vehikels eine hohe kurative Bedeutung zu. Die hierzu unerlässliche Anpassung an den Hautzustand verbietet den Austausch verschiedener Topika mit oder ohne Wirkstoff, da das falsch gewählte Vehikel die notwendige Restitution der Hautbarriere verhindert und zu einer erheblichen Aggravation der Entzündung führt. In schweren Fällen führt die falsch gewählte Galenik zu einer massiven iatrogenen Exazerbation der Hautentzündung. Auch ist aus der Pauschalbenennung des Vehikels (z.B. Salbe, Creme) nicht erkenntlich welches galenische Prinzip vorliegt, da für die therapeutische Effektivität relevante Eigenschaften nicht bezeichnet sind (z.B. Öl-in-Wasser oder Wasser-in-Öl-Formulierung). Der therapeutische Spielraum zwischen der notwendigen phasenadaptierten Basistherapie und einer Hautirritation ist insbesondere bei Kindern mit empfindlicher Haut äußerst schmal, so dass eine Substitution ohne Rücksprache mit Arzt und Patient kontraindiziert ist. [...]

5. Charakterisierung der Versorgung mit Topika bei Hautkrankheiten

a) Versorgungsbedarf

Bedarf nach einer differenzierten therapeutischen Versorgung mit topischen Arzneimitteln besteht in Deutschland insbesondere bei Betroffenen mit chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen, chronischen Wundleiden, erregerbedingten Hautkrankheiten sowie akuten entzündlichen Hautzuständen. [...]

b) Verordnungs- und Substitutionsvolumina

Im Vergleich zu dem epidemiologisch begründeten hohen Versorgungsbedarf weisen die in der Versorgung eingesetzten ordnungsfähigen Topika ein moderates jährliches Kostenvolumen auf. [...] Von diesen wäre lediglich ein kleinerer Teil substituierbar und wäre im Übrigen die Differenz zwischen den Arzneimittel-Kosten ohne und mit Substitution gering.

c) Nutzen-Schaden-Abwägung

Insgesamt kommt der Substitution topischer Dermatika ein geringer - wenn überhaupt erzielbarer - ökonomischer Nutzen auf der Seite der Arzneimittelkosten bei andererseits gravierenden Nachteilen für die Versorgung der Patienten zu.

Vor diesem Hintergrund ist die Substitution topischer Arzneimittel durch Apotheker und im Zuge von Rabattverträgen medizinisch, sozial und ökonomisch unvernünftig. Die Option der "Aut idem"-Verordnung hat sich in praxi als nicht hinreichend für die Abwendung medizinisch falscher Substitutionen erwiesen. Zu den Gründen gehört der Trend von Krankenkassen und Prüfungsgremien, versorgende Dermatologen mit höheren Aut idem-Quoten zu identifizieren und einer Wirtschaftlichkeitsprüfung zu unterziehen. Diese und weitere Faktoren der unzureichenden Aut idem-Anwendung sind Versorgungsrealität. Es wäre zum nicht akzeptablen Schaden der Patienten, wenn Aut idem als Argument gegen den Substitutionsausschluss der Topika vorgebracht würde. [...]

In der mündlichen Anhörung wird klarstellend darauf hingewiesen, dass es bei den Dermatika nicht um den Wirkstoff und die Galenik gehe, sondern um die Grundlage, die eine thera-

peutische Eigenwirkung habe. Das sei nach Auffassung der Stellungnehmers bisher unberücksichtigt.

Bewertung:

Siehe Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Tragende Gründe zur Beschlussfassung der 2. Tranche.

6. Anhang 2: Abweichende Voten der themenbezogen benannten Patientenvertreter/innen

Innerhalb der Patientenvertretung wurden unterschiedliche Auffassungen zum Umfang der Ausweitung des Substitutionsverbotes auf Antikonvulsiva, Dermatika, Inhalativa, Adrenalin-Autoinjektoren und Antiparkinsonmittel (Kombination Levodopa plus Carbidopa plus Entacapon, Ropinirol) vertreten. Die themenbezogen benannten Vertreter/innen der Patientenvertretung haben die Auffassung vertreten, neben allen Antikonvulsiva auch Dermatika, Inhalativa bei Asthma und COPD, Adrenalin-Autoinjektoren sowie die Wirkstoffe Levodopa / Carbidopa / Entacapon sowie Ropinirol im Allgemeinen von der Substitution auszuschließen, da eine Substitution zu nicht nur patientenindividuell begründeten Beeinträchtigungen führen könnte. Aus Gründen der Transparenz werden die in den Beratungsprozess eingeflossenen abweichenden Voten der themenbezogenen Patientenvertreter/innen in der Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Die Auseinandersetzung mit den vorgetragenen Argumenten der themenbezogenen Patientenvertreter/innen folgt in ihren wesentlichen Aspekten der Auseinandersetzung mit den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einwänden.

Antikonvulsiva:

Die themenbezogen benannten Patientenvertreter/innen sprechen sich für eine Aufnahme aller Antikonvulsiva in Anlage VII Teil B aufgrund der auch von den Stellungnehmern dargestellten Aspekte aus.

Inhalativa:

Die themenbezogen benannten Patientenvertreter/innen sprechen sich für die Aufnahme von Inhalativa in Anlage VII Teil B aufgrund der auch von den Stellungnehmern dargestellten Aspekte aus.

Der Austausch birgt ein hohes Fehlerpotenzial und ist fahrlässig, da die Patienten die neue Technik gegebenenfalls nicht beherrschen, nicht geschult werden und der Therapieerfolg dadurch gefährdet wird. Eine Fehlanwendung der Technik führt zu Unter- und Fehlversorgung und damit zu einer potentiellen akuten bzw. chronischen Gefährdung von Gesundheit und Leben einer Vielzahl von Patienten mit Asthma oder COPD. Diese Gefahr kann auch nicht durch eine im Einzelfall vorgenommene Begründung „pharmazeutischer Bedenken“, gemäß § 17 Abs. 5 ApoBetrO, geheilt werden.

Die Inhalation von atemwegserweiternd und/oder entzündungshemmenden Medikamenten bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (Asthma und COPD) ist nicht lediglich das Inhalieren eines pharmakologischen Wirkstoffes, sondern eine sogenannte topische Applikation mit einem speziellen Inhalationssystem (Device) direkt in das „Zielorgan“ Lunge und dort in die kleinen Atemwege. Dies wird nur durch ein geeignetes und speziell entwickeltes, produktspezifisches Inhalationssystem gewährleistet. Die in der Lunge ankommende Medikamentendosis ist in einem Höchstmaß von einer korrekten Inhalation, d.h. der in der Arztpraxis eingeübten und wiederholt überprüften korrekten Anwendung des Inhalationssystems abhängig.

Publizierte wissenschaftliche Studien in einer Reihe von Ländern und die vielfältigen Erfahrungen der in Selbsthilfeverbänden organisierten betroffenen Patienten belegen, dass die jeweils nicht richtige Anwendung des speziellen Inhalationssystems zur deutlich häufigeren Inanspruchnahme von Notfallambulanzen, gravierenden klinischen Verschlechterungen (Exazerbationen) und damit folgend bis zu einer akuten Gefährdung des einzelnen Patienten und in der Konsequenz damit zu einer erhöhten Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (von der Krankenhauseinweisung bis zur Notfallaufnahme) mit entsprechendem Kostenanstieg bewirkt.

Die Herausforderung für den behandelnden Arzt und seinen Patienten liegt bei dieser speziellen Darreichungsform eines Medikamentes mit einem Device zur Inhalation darin, ein für den jeweiligen Patienten geeignetes, anwendbares und auch akzeptiertes Inhalationssystem auszuwählen. Dies muss jeder einzelne Patient korrekt und bestmöglich mit qualifizierter Anleitung, d.h. in einer ausführlichen Schulung, richtig und koordiniert anzuwenden lernen. Wird das verordnete Inhalativa in der Apotheke ohne Wissen des verordnenden Arztes durch andere Inhalationssysteme ausgetauscht, besteht die Gefahr, dass das geänderte Inhalationssystem für den Patienten ungeeignet ist. Es ist nicht sichergestellt, dass in der Apotheke, ebenso wie in der ärztlichen Praxis, eine ausführliche Einübung der jeweils richtigen Inhalationstechnik mit Demonstration und Überprüfung durchgeführt werden um festzustellen, ob das substituierte Präparat mit seinem Device für den konkreten Patienten geeignet ist.

Bei den vom Austausch betroffenen Patienten handelt es sich nicht um Einzelfälle. Allein bei den über 1,5 Millionen im DMP Asthma/COPD der GKV in Deutschland eingeschriebenen Patienten, ist ein Großteil aller Patienten betroffen, damit potentiell therapeutisch unterversorgt und in ihrer Gesundheit gefährdet. Dies betrifft umso mehr zusätzlich noch die nicht im DMP eingeschriebenen, ca. 8 Millionen Patienten, mit Asthma und COPD in Deutschland.

Adrenalin-Autoinjektoren:

Die themenbezogen benannten Patientenvertreter/innen sprechen sich für die Aufnahme von Inhalativa in Anlage VII Teil B aufgrund der auch von den Stellungnehmern dargestellten Aspekte aus.

Ebenso wie bei den Inhalativa bestehen durch die regelhafte Substitution erhebliche Risiken der Fehlanwendung und damit die Gefahr für Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes.

Die Handhabung von Adrenalin-Autoinjektoren zur Selbstbehandlung bei einer schweren allergischen Reaktion bis hin zur Anaphylaxie, die akut lebensbedrohlich ist, muss im Notfall für den Patienten, eine Betreuungsperson oder den Helfer eindeutig sein.

Dermatika:

Die themenbezogen benannten Patientenvertreter/innen sprechen sich für die Aufnahme von Dermatika in Anlage VII Teil B aufgrund der auch von den medizin-wissenschaftlichen Stellungnehmern dargestellten Aspekte aus.

Es können nicht nur patientenindividuelle Beeinträchtigungen (keine Wirkungen, Nebenwirkungen und Körperschäden) die Folge sein. Hilfsstoffe in Art, Menge und galenischer Verarbeitung bestimmen die Verfügbarkeit der Wirkstoffe, ihre Eindringtiefe in die Haut und damit den definitiven Wirkort sowie die dort erreichte Arzneistoffkonzentration. Bei der Betrachtung des therapeutischen Konzepts spielt deshalb nicht nur der Wirkstoff eine Rolle, sondern auch die Wahl des medizinisch richtigen Vehikelsystems, adaptiert an den jeweiligen Hautzustand. Dieser hängt mit der Indikation zusammen, kann sich aber während des therapeutischen Prozesses ändern, wodurch Hilfsstoffe in Zubereitungen notwendig werden, die die Konsistenz adaptieren. Die Substitution von hinsichtlich ihrer sämtlichen Inhaltsstoffe, Mengenanteile und Zubereitungsformen nicht absolut identischen Topika (z.B. Salbe, Creme, Lotion, Paste, Lösung) unterläuft die notwendige individuelle Therapiequalität, birgt das Risiko patientenrelevanter Fehlversorgung und ist mit dermatotherapeutischen Grundsätzen nicht vereinbar. Die Folgen der Substitution können dramatisch sein: keine Wirkung (Fehlbehandlung), allergische Reaktion (Körperschaden), Juckreiz (Nebenwirkung) oder offene Wunden (Körperschaden).

Weitere, auch in den Stellungnahmen geäußerte wichtige Aspekte, sind:

- Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz oder wissenschaftlich gestützte Algorithmen oder sonstige differentialdiagnostische Kriterien, die einen Vertragsarzt befähigen, aktiv den Austausch von Dermatika zu unterbinden, da der Stand des medizinischen Wissens auf dem Solitärstatus von topischen Arzneimitteln beruht.
- Kontaktsensibilisierungen und Kontaktallergien beziehen sich vielfach auf zusätzliche Inhaltsstoffe topischer Arzneimittel. Selbst bei identischer Zubereitungsform und identischem Wirkstoff können unterschiedliche Begleitstoffe der topischen Arzneimittel kritisch sein, wenn diese kontaktallergische Wirkung haben. In der Literatur, wie auch im klinischen Alltag, sind hinreichend zum Teil schwere Kontaktallergien durch unverträgliche Substanzen (z.B. Emulgatoren, Duftstoffe, Konservierungsstoffe, Penetrationsverstärker) beschrieben.
- Zum Einfluss von Hilfsstoffen und der galenischen Formulierung auf die Bioverfügbarkeit der in Dermatika enthaltenen Arzneistoffe sind diverse klinische Studien publiziert worden.
- Die Dermatika-Leitlinie (Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, CPMP/EWP/239/95) fordert für die Zulassung klinische Wirksamkeitsvergleiche, um den patientenseitigen Einfluss des galenischen Konzepts zu belegen, weil Unterschiede zwischen den Formulierungen nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden können. Das gilt weltweit als regulatorischer Konsens und Stand des Wissens, weil sonst eine Veränderung von Wirksamkeit und Sicherheit nicht ausgeschlossen werden kann. Gerade diese Notwendigkeit begründet, warum nicht nur patientenindividuelle „Beeinträchtigungen“ die Folge sein können. Nur vergleichende Studien geben dem Arzt Hinweise zu patientenindividuellen Nutzen sowie zu Nebenwirkungen und Schäden.
- Ein Wechsel in der Galenik hat bei topischen Arzneimitteln einen generellen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit sowie die physikochemischen Eigenschaften des Arzneimittels oder seiner Hilfsstoffe, weil auch das Maß der Freisetzung der therapeutisch wirksamen Substanz aus dem Arzneimittel verändert werden kann.
- Gemäß Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft zur „Guten Substitutionsspraxis“ zählen Topika insbesondere für chronisch hautkranke Patienten zu den „Darreichungsformen, bei denen eine Substitution während einer laufenden Therapie nur unter speziellen Voraussetzungen erfolgen sollte“. Dafür gibt es aber keine medizinischen Leitlinien oder Studien.
- Die Versorgungsverträge zwischen Apothekerverbänden und Kassenärztlichen Vereinigungen in Thüringen und Sachsen sowie der AOK Plus schließen Topika wegen bestmöglicher wirtschaftlicher Versorgung von Patienten von der Wirkstoffverordnung aus.
- Die Substitution von topischen Arzneimitteln durch Apotheker und im Zuge von Rabattverträgen ist medizinisch, sozial und ökonomisch unvernünftig. Die "Aut idem"-Verordnung führt zu medizinisch nicht abschätzbaren Substitutionen und im Extremfall zu Körperverletzungen.
- Das Bundesministerium für Gesundheit als Rechtsaufsicht des G-BA fordert selbst evidente Belege bei der Substitution von topischen Arzneimitteln. In der Beantwortung vom 06.05.2015 einer kleinen Anfrage (Auftragsnummern 6/204 und 6/205) vom Juni 2015 wird regierungsseitig ausgeführt: „Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit topischer halbfester Arzneiformen wird nicht nur von der Art und Menge des Wirkstoffes, sondern in entscheidendem Maße auch von der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Hilfsstoffe sowie von der Herstellung bzw. den Herstellungsbedingungen beeinflusst. Auch die (Salben-) Grundlage selbst - unabhängig vom Wirkstoff - hat einen Einfluss auf den Zustand der Haut. Daher ist bei diesen Arzneiformen die therapeutische Äquivalenz (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, lokale Verträglichkeit) in der Regel über klinische Studien zu belegen; das Surrogat der Bioäquivalenz ist insoweit nicht praktikabel. Die Frage der therapeutischen Äquivalenz bezieht sich aber auch für diese Arzneimittel auf den Vergleich zum Innovatorprodukt, nicht zu anderen Generika.“ In der Regel liegen keine solche Studien vor.

- Insbesondere im Fall der Substitution durch die Apothekerin/ den Apotheker nach Maßgabe des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b SGB V erstreckt sich die Beratungspflicht dabei auch auf gegebenenfalls zu beachtende Unterschiede in der Anwendung. Diese Beratungspflicht der austauschenden Apothekerin oder des Apothekers richtet sich an die Patientin bzw. an den Patienten. Bei Vorlage eines Rezepts ist unklar, ob die das Rezept vorlegende Person überhaupt die an der Haut erkrankte Patientin bzw. der an der Haut erkrankte Patient ist. Gängige Praxis ist z.B. bei nicht vorliegendem Arzneimittel auch, dass dieses später durch einen Boten gebracht wird - ohne jede Beratung durch eine Apothekerin/einen Apotheker, wie spezielle topische Darreichungen auf die Haut aufzubringen sind.
- Die Darlegung durch ABDA im Stellungnahmeverfahren hat gezeigt, dass diese Probleme real sind. Es fehlt für Versicherte jede Rechtssicherheit, wenn die Beratung in „das heilberufliche Ermessen des Kollegen dort gestellt, inwieweit er diese Beratung als gegeben ansieht“ (ABDA). Die Beratung kann nicht als gegeben vorausgesetzt werden, sondern ist aktiv gegen über Patientinnen und Patienten verständlich durchzuführen. Bei der ambulanten Pflege und in stationären Einrichtungen verschärft sich das Problem der patientenseitigen Beratung.
Bei der Beratung in Apotheken sind Vorgaben des verordnenden Arztes genauso unbekannt wie die zugrunde liegende Hauterkrankung und weiterer Erkrankungen, die in der Regel auch nicht aus Fachinformationen topischer Arzneimittel entnommen werden können, da diese in der Regel gar keine krankheitsbezogenen Informationen enthalten. Topische Arzneimittel sind in der überwiegenden Mehrzahl nicht zur Therapie einer definierten Krankheit, sondern generell z.B. zum Einsatz bei chronisch entzündlichen Hautkrankheiten zugelassen. Patientinnen und Patienten können auch in der Produktinformation des Substituts nicht erkennen, dass das substituierte Arzneimittel zur Therapie des diagnostizierten Leidens überhaupt geeignet ist und insbesondere wenn Anwendungshinweise des Arztes/der Ärztin z.B. wegen des Hauttyps oder Alters bei vorliegender Indikation von denen abweichen, die eine Apothekerin bzw. der Apotheker äußert, weil die Indikation bei der Beratung unbekannt bleibt.
- Hautkranke Versicherte, insbesondere chronisch Kranke, werden in kurzen Zeitabständen ggf. mit einer Vielzahl unterschiedlichster Präparate mit unterschiedlichsten Beratungsnotwendigkeiten in Apotheken konfrontiert, was Compliance und Adhärenz in der gemeinsamen Verständigung von Patient und Arzt zu Therapiezielen unmöglich macht.

Kombination Levodopa plus Carbidopa plus Entacapon, Ropinirol:

Die themenbezogen benannten Patientenvertreter/innen sprechen sich für die Aufnahme von LCE-Präparaten sowie Monopräparaten und Zweierkombinationen dieser Wirkstoffe in Anlage VII Teil B aufgrund der auch von den Stellungnehmern insbesondere in der mündlichen Anhörung dargestellten Aspekte aus.

LCE-Präparate betreffen Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit motorischen Fluktuationen. Wie das Stellungnahmeverfahren und die Anhörung gezeigt haben, ist die Einnahme der Wirkstoffkombination in dieser Phase mit einem ärztlichen vorgegebenen Dosierungsschema verbunden. Schon geringe zeitliche Abweichungen sowie Abweichungen bei der Bioverfügbarkeit eines Produktes, welches das ursprünglich verordnete Produkt substituiert, können bei diesem Personenkreis zu erheblichen Bewegungseinschränkungen führen. Neueinstellungen sind zeitaufwendig und können auch zu stationären Aufenthalten führen.

Nach einer Patientenumfrage der Deutschen Parkinson Vereinigung e.V., an der sich mehr als 2600 Parkinsonpatienten beteiligt haben, teilen 1828 Patienten mit, dass ihre Medikamente innerhalb eines Jahres 2 mal ausgetauscht wurden mit unterschiedlichen Nebenwirkungen, die sich nachhaltig auf die Lebensqualität auswirkten. 720 Patienten erlebten dies noch öfter, alle ohne entsprechende Unterrichtung durch den behandelnden Arzt oder die

Apotheke. Zu beachten und zu bedenken gilt, dass zwar für den Arzt nach §§ 73 Abs.5 Satz 2 SGB V die Möglichkeit besteht, die Ersetzung unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen, der Arzt oder die Ärztin jedoch einen Regress befürchten muss.

Dies gilt ebenfalls für den Wirkstoff Ropinirol. Für die Symptomkontrolle sind Schwankungen im Wirkstoffspiegel zu vermeiden. Eine gleichmäßige Wirkstoff-Freisetzung sowie Absorption bei generischen Wirkstoffen ist nicht gewährleistet. Nachgewiesen wird zwar eine äquivalente Bioverfügbarkeit, die aber nicht für die Galenik gilt.