Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Anlage VII - Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem)

Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bestehender Gruppen

Vom 21. September 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 2

B. Bewertungsverfahren 3

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 4

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 6

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren 6

1.2 Mündliche Anhörung Einladung 16

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen 18

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 18

2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung 18

3. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 19

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 26

A. Tragende Gründe und Beschluss

wird eingefügt

B. Bewertungsverfahren

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

Mit dem vorliegenden Beschluss werden neue Gruppen austauschbarer Darreichungsformen in Teil A der Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ergänzt und bestehende Gruppen aktualisiert.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist auf Basis der ihm vorliegenden Unterlagen wie den entsprechenden Fachinformationen sowie nach Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen zu der Auffassung gekommen, dass die aufgeführten Darreichungsformen therapeutisch vergleichbar und damit austauschbar sind.

Gemäß 4. Kapitel § 48 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) legt der G-BA zur Bezeichnung der Darreichungsformen die Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission (nach European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) in der zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktuellen Fassung zugrunde.

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Firma	**Straße**	**Ort**
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	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 Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
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.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
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
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 02.02.2017 B2)

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 2. Februar 2017
BAnz AT 02.02.2017 B2

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 10. Januar 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 10. Januar 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem)
Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bestehender Gruppen

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

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 31. Januar 2017 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 Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland e.V.), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf 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

2. März 2017

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail zur Anlage VI: aut-idem@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

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

Berlin, den 10. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

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:
MOH/uh

Datum:
31. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 10. Januar 2017 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VII Teil A einzuleiten. Teil A der Anlage VII der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

> **Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bestehender Gruppen**

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

2. März 2017

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.

Gemeinsamer Bundesausschuss

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.

Muster

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften-artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften-artikel	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet-dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku-ment	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema „Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem): Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bestehender Gruppen“

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

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

Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem) Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bestehender Gruppen

Vom 10. Januar 2017

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Januar 2017 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 31.03.2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), beschlossen:

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

1. Entsprechend der alphabetischen Reihenfolge werden folgende Zeilen eingefügt:

Wirkstoff	**Wirkstoffbasen im Verhältnis**	**Austauschbare Darreichungsformen**
„Oxycodon		Filmtabletten Hartkapseln“
„Paracetamol		Suppositorien“
„Paracetamol + Tramadol		Filmtabletten Tabletten“

2. In der Zeile

Wirkstoff	**Wirkstoffbasen im Verhältnis**	**Austauschbare Darreichungsformen**
„Paracetamol		Kapseln Tabletten“

werden in Spalte 3 „Austauschbare Darreichungsformen“ die Darreichungsformen „Filmtabletten“ und „Granulat“ vorangestellt sowie die Darreichungsform „Kapseln“ durch die Darreichungsform „Hartkapseln“ ersetzt.

3. Die Zeile

Wirkstoff	**Wirkstoffbasen im Verhältnis**	**austauschbare Darreichungsformen**
„Paracetamol		Brausetabletten Granulat im Beutel, fluessige Anwendung Pulver im Beutel, fluessige Anwendung“

wird gestrichen.

II. Die Änderungen der Richtlinie treten am *[einsetzen: das jeweils frühere Datum des ersten oder fünfzehnten Tages des auf die Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger folgenden Kalendermonats, frühestens vier Wochen nach Ablauf des Tages seiner Veröffentlichung im Bundesanzeiger]* in Kraft.

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

Berlin, den 10. Januar 2017

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 – Hinweise zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem): Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bestehender Gruppen

Vom 10. Januar 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2
2. Eckpunkte der Entscheidung 2
3. Verfahrensablauf 3

1. Rechtsgrundlage

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Geschäftsstelle lagen Änderungsvorschläge eines Kassenverbandes sowie ein Schreiben aus der Praxis zur Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen vor.

Nach den gesetzlichen Regelungen in § 129 Abs. 1 SGB V sind Arzneimittel austauschbar, wenn sie neben anderen Kriterien wie identischer Wirkstärke und Packungsgröße die *gleiche* oder eine *austauschbare* Darreichungsform aufweisen. Näheres wird nach § 129 Abs. 2 SGB V im Rahmenvertrag zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und der für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisation der Apotheker geregelt. Im geltenden Rahmenvertrag i. d. F. vom 30. September 2016 ist unter § 4 Abs. 1 d) festgelegt, dass Darreichungsformen mit identischer Bezeichnung in den Verzeichnisdiensten nach § 2 Abs. 6 Rahmenvertrag *gleich*, Darreichungsformen nach den Hinweisen des G-BA nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V *austauschbar* sind.

Mit dem Beschluss sollen neue Gruppen austauschbarer Darreichungsformen ergänzt und bestehende Gruppen aktualisiert werden. Gemäß 4. Kapitel § 48 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) legt der G-BA zur Bezeichnung der Darreichungsformen die Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission (nach European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care) in der zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktuellen Fassung zugrunde.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist auf Basis der ihm vorliegenden Unterlagen wie den entsprechenden Fachinformationen zu der Auffassung gekommen, dass die aufgeführten Darreichungsformen therapeutisch vergleichbar und damit austauschbar sind. Weitere Bezeichnungen von Darreichungsformen, die definitorisch diesen Standard Terms zuzuordnen sind, sind von der Austauschbarkeit umfasst.

In Teil A der Anlage VII werden neue Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen zu den Wirkstoffen Oxycodon, Paracetamol und der fixen Wirkstoffkombination Paracetamol + Tramadol eingefügt.

Die Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit der fixen Wirkstoffkombination Paracetamol + Tramadol bildet die derzeit für die ambulante Versorgung relevanten oralen Darreichungsformen ab. Arzneimittel mit der fixen Wirkstoffkombination Paracetamol + Tramadol als „Brausetabletten“ sind derzeit als sog. Klinikpackungen nicht zur Abgabe an den Verbraucher bestimmt und unterfallen somit nicht der Regelung zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen nach § 129 SGB V. Treten zukünftig weitere, für die ambulante Versorgung relevante Darreichungsformen mit der fixen Wirkstoffkombination Paracetamol + Tramadol auf den Markt, wird der G-BA entsprechend seiner Beobachtungspflicht eine Anpassung der Gruppe austauschbarer Darreichungsformen prüfen.

Im Zuge der Aktualisierung der Anlage VII Teil A wird die bereits bestehende Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit dem Wirkstoff „Paracetamol“ (feste Darreichungsformen) um die Darreichungsformen „Filmtabletten“ und „Granulat“ ergänzt und die Darreichungsform „Kapseln“ durch die Darreichungsform „Hartkapseln“ ersetzt und damit an die aktuellen Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission angepasst.

Der G-BA orientiert sich bei seinen Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen nach dem 4. Kapitel § 49 Abs. 2 VerfO an den am Markt verfügbaren zugelassenen Arzneimitteln desselben Wirkstoffes. Im Rahmen der Beobachtungs- und Anpassungspflicht des G-BA wird daher die Gruppe austauschbarer Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Paracetamol und den enthaltenen Darreichungsformen „Brausetabletten", „Granulat im Beutel, fluessige Anwendung" und „Pulver im Beutel, fluessige Anwendung" gestrichen.

3. Verfahrensablauf

Bei der Geschäftsstelle sind Änderungsvorschläge eines Kassenverbandes sowie ein Schreiben aus der Praxis zur Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen eingegangen. Hierzu wurde in der Sitzung einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 15. August 2016, 12. September 2016 und 14. November 2016 über die Ergänzung und Aktualisierung der Anlage VII Teil A beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 10. Januar 2017 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 10. Januar 2017 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	15. August 2016 12. September 2016 14. November 2016	Beratung über die Ergänzung und Aktualisierung der AM-RL in Anlage VII Teil A
UA Arzneimittel	10. Januar 2017	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

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 ist 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.

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Firma	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	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 Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
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.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
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
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 10. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

1.2 Mündliche Anhörung Einladung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838213

Telefax:
030 275838205

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

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/uh

Datum:
17. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage Nr. VI der Arzneimittel-Richtlinie

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 Nr. VII bezüglich der

Ergänzung neuer Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und Aktualisierung bestehender Gruppen

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

am 6. Juni 2017
um 11:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **26. Mai 2017** 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. PowerPoint-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
Mundipharma GmbH	02.03.2017

2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung

Von seinem Recht zur mündlichen Stellungnahme hat der Stellungnahmeberechtigte keinen Gebrauch gemacht.

3. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Oxycodon

Mundipharma GmbH

1. Einwand (Oxycodon als Betäubungsmittel):

Zu beachten ist […], dass Oxygesic® zu den Betäubungsmitteln und somit zu einer besonderen Gruppe von Arzneimitteln zählt. Nicht umsonst gelten für Betäubungsmittel besonders strenge Bestimmungen, wie die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung und das Betäubungsmittelgesetz.
Für Wirkstoffe dieser speziellen Kategorie bestehen in jeder Hinsicht ganz besondere Auflagen und Prüfverfahren:

- Erlaubnis für Herstellung und in Verkehr bringen des BfArM
- Gesonderte und gegen unbefugte Entnahme gesicherte Aufbewahrung
- Spezielle BtM-Rezepte für die Verordnung, die bei der Bundesopiumstelle angefordert werden müssen
- Dreifache Ausführung der Rezepte, um Abgabe und Verbleib zu dokumentieren
- Festgelegte Höchstmengen für die einzelnen Verordnungen
- Dezidierte Auflistung der Angaben auf dem BtM-Rezept in der BtMVV
- Amtliche Formblätter für lückenlose Bestandsnachweise in Apotheken, Arztpraxen, Kliniken, Altenheimen, Rettungsdiensten
- Anforderungsscheine der Bundesopiumstelle für Stationsbedarf

Richtlinien zur guten Substitutionspraxis der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft bestätigen einen Sonderstatus dieser Substanzen[1]. Betäubungsmittel sollten daher grundsätzlich vom Austausch verschiedener Darreichungsformen ausgeschlossen werden. Der G-BA selbst hat am 21. April 2016 den besonderen Anforderungen Rechnung getragen und unter anderem Oxycodon retard auf die Liste von Arzneimitteln gesetzt, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist.
Vor diesem Hintergrund ist gerade in dieser Gruppe eine Fehlanwendung durch falsche Adhärenz (z. B. Doppeleinnahme wegen anders aussehender Packung) zu vermeiden.

Bewertung:

Nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. Näheres zur Bildung von Gruppen austauschbarer Darreichungsformen und den zugrundeliegenden Kriterien zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit regelt 4. Kapitel §§ 48 bis 51 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO). Die Anknüpfungspunkte für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von austauschbaren Darreichungsformen sind gemäß 4. Kapitel § 50 Abs. 1 VerfO der gleiche Applikationsort, der gleiche Applikationsweg, die gleiche Anwendungsform und die gleiche Applikationshäufigkeit, wobei ergänzend zwischen Darreichungsformen in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältnissen unterschieden wird. Bei Vorliegen bezugnehmender Zulassungen nach den Bestimmungen des AMG gelten die jeweiligen Darreichungsformen als therapeutisch vergleichbar; liegt keine bezugnehmende Zulassung vor wird wirkstoffbezogen geprüft, ob Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften für die Therapie bedeutsam sind (4. Kapitel § 50 Abs. 2 und 3 VerfO).

[1] Blume H et al. Leitlinie Gute Substitutionspraxis. Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V., 2014

Die Betäubungsmitteleigenschaften eines Wirkstoffes stehen der Bildung von Gruppen austauschbarer Darreichungsformen nicht grundsätzlich entgegen. Nichts anderes ergibt sich aus den „Häufig gestellte Fragen zur Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) und zum Betäubungsmittelgesetz (BtMG) für Ärzte, Apotheker und Fachkräfte“ des Bundesamts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)[2].

Die Aufnahme von Oxycodon-Retardtabletten in Anlage VII Teil B (sog. Substitutionsausschlussliste) erfolgte vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von Präparaten mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (alle 12 bzw. 24 Stunden). Durch die Regelung ist ein Austausch von Retardtabletten unterschiedlicher Applikationshäufigkeit ausgeschlossen (siehe Beschluss „Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (2. Tranche)“ und dazugehörige Tragende Gründe des G-BA vom 21.04.2016). Über diesen Klarstellungsbedarf hinaus hat der G-BA für Oxycodon unter Berücksichtigung seiner Kriterien, insbesondere der engen therapeutischen Breite, keinen Sachgrund, der eine Ausnahme vom Substitutionsgebot rechtfertigt, anerkannt.

Kriterien wie Adhärenz sind keine geeigneten und validen Zielgrößen zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von Darreichungsformen nach 4. Kapitel § 50 VerfO.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung.

2. Einwand (Bioäquivalenz):

Die Bioäquivalenz von generischen Produkten wird im Rahmen der Zulassung nur zu einem Referenzprodukt untersucht. Somit kann es bei Produktwechseln zwischen den verschiedenen Austauschpräparaten zu Bioäquivalenzschwankungen kommen, die bei der Schmerztherapie durch den Patienten physisch wahrgenommen werden[3] und die Therapietreue gefährden.
Als Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels wird das Ausmaß und die Geschwindigkeit bezeichnet, mit der ein therapeutisch wirksamer Bestandteil (im Allgemeinen der unveränderte Wirkstoff) aus einer Arzneiform freigesetzt, resorbiert und am Wirkort verfügbar wird[4].
Es ist bekannt, dass die biologische Verfügbarkeit und damit auch die Wirksamkeit eines Arzneimittels von Handelspräparat zu Handelspräparat schwanken. Zur Bewertung der Bioverfügbarkeit werden modellunabhängig aus dem Verlauf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven die Flächen unter der Kurve (area under the curve, AUC), die Maximalkonzentration (C_{max}) oder der dazugehörige Zeitpunkt (T_{max}) ermittelt[5].
Weisen zwei Präparate einen gleichen Verlauf in den Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven auf (gleiche Werte für die Parameter AUC, $C_{max,}$ T_{max}), wird davon ausgegangen, dass Ort und Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs im Rahmen der zu erwartenden biologischen Streuung identisch sind. In diesem Fall werden die Präparate als bioäquivalent angesehen.
Die Pharmakokinetik einer Wirksubstanz in einer bestimmten Formulierung ist aber großen intra- und interindividuellen Schwankungen unterworfen. Es ist folglich nicht zu erwarten, dass alle individuellen Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von zwei Präparaten in einem Kollektiv

---

[2] BfArM. „Häufig gestellte Fragen zur Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) und zum Betäubungsmittelgesetz (BtMG) für Ärzte, Apotheker und Fachkräfte“, verfügbar unter http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/faq/FAQsBtMVV.pdf?__blob=publicationFile&v=1, Stand 02.10.2015
[3] Kojda GH. Bedenkenloser Austausch bei problematischen Arzneistoffen und Therapien? Pharmazeutische Zeitung 2008; 25
[4] Mutschler EG et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2001: 41-45
[5] Blume H et al. Neue Richtlinien für die Beurteilung der Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz. Gesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005; 48: 548-55

von Versuchspersonen deckungsgleich verlaufen. Aus diesem Grund wurde behördlich festgelegt, dass das 90 %-Konfidenzintervall für das Verhältnis der kritischen pharmakokinetischen Größen (AUC, $C_{max,}$ T_{max}) zweier Vergleichspräparate zwischen 0,8 und 1,25 liegt. Das heißt, dass ein Vergleichspräparat zum Originator zu 20 % niedrigeren oder 25 % höheren Plasmakonzentrationen führen kann und trotzdem als bioäquivalent angesehen wird. Dadurch können sich Unterschiede in der Wirkstoffkonzentration im zweistelligen Prozentbereich ergeben[6,7].
Mit der Bioäquivalenz wird auch eine therapeutische Äquivalenz der beiden Präparate angenommen. Diese Annahme wird damit begründet, dass die Konzentration des Wirkstoffes am Wirkort für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist, so dass bei gleichem zeitlichen Verlauf des Wirkstoffs im Körper die gleiche therapeutische Wirkung zustande kommt und somit auch die therapeutische Äquivalenz gegeben ist[6,7].
Kritisch ist jedoch anzumerken, dass die Bioäquivalenz weder die Aufnahme des Wirkstoffes in das Zielorgan noch die Gewebegängigkeit beschreibt. Auch hängen der Wirkstoffgehalt des Blutes und der Wirkstoffgehalt des zu behandelnden Organs nicht zwangsläufig zusammen. Darüber hinaus können verschiedene Präparate – trotz ihrer pharmakologischen „Vergleichbarkeit“ mit dem Originator – untereinander erhebliche Unterschiede aufweisen.
Diese aus pharmakologischer Sicht akzeptablen systematischen Abweichungen zwischen zwei vergleichbaren Präparaten können klinisch außerordentlich relevant sein. Im Falle eines Präparatewechsels können sie unter Umständen mit einem Wirkverlust einhergehen[7].

3. <u>Einwand (Eliminationshalbwertszeit):</u>

Zum Vergleich zweier Austauschpräparate kann weiterhin die Halbwertsdauer der beiden Präparate herangezogen werden. Diese gibt den Zeitraum an, nach dem mindestens noch die halbmaximale Plasmakonzentration des Wirkstoffes vorliegt.
Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei Oxygesic® akut Hartkapseln bei 4 bis 6 Stunden laut Punkt 5.2 der Fachinformation[8] und ist somit deutlich länger als bei den exemplarisch ausgewählten Generikaherstellern Puren und Aristo, welche die Eliminationshalbwertszeit laut Punkt 5.2 der Fachinformationen[9,10] mit nur 3 Stunden angeben.
Schmerzen, insbesondere Durchbruchschmerzen/Schmerzspitzen können so mit Oxygesic® akut Hartkapseln deutlich länger kupiert werden als bei den anderen beiden Anbietern.
Auf der Substitutionsausschlussliste der Anlage VII der Arzneimittelrichtlinie[11] sind Oxycodon-Darreichungsformen genannt, die unterschiedliche tägliche Applikationshäufigkeiten haben. Konsequenterweise müsste gleiches auch für die schnell freisetzenden Präparate (Akutpräparate) gelten, wenn diese unterschiedliche Eliminationshalbwertszeiten aufweisen und dadurch unterschiedlich lang wirken können.

<u>Bewertung 2. und 3. Einwand:</u>

In den zitierten Literaturstellen[3,4,5,6,7] und in den Fachinformationen[8,9,10] finden sich keine Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern, die für die Therapie bedeutsam sind.

Zwar werden in den Fachinformationen unterschiedliche Eliminationshalbwertszeiten berichtet. Jedoch handelt es sich bei der Eliminationshalbwertszeit um eine Stoffeigenschaft eines Wirkstoffs. Da es sich bei den Darreichungsformen Filmtabletten und Hartkapseln um schnell freisetzende Darreichungsformen handelt ist davon auszugehen, dass die dargelegten unterschiedlichen Angaben in den Fachinformationen zu der Eliminationshalbwertszeit durch das

---

[6] Lauterburg B et al. Generikum oder Originalprodukt? Primary Care 2005; 39: 789-92
[7] Überall M. Einerlei oder zweierlei? - Generika oder Originalprodukte in der Therapie. Schmerztherapie 2008; 1: 4-6
[8] Fachinformation OXYGESIC® akut. Stand September 2016
[9] Fachinformation Oxycodon HCl Aristo® akut Filmtabletten. Stand März 2015
[10] Fachinformation Oxycodonhydrochlorid PUREN Hartkapseln. Stand Dezember 2015
[11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VII Teil B zur Arzneimittel-Richtlinie. Stand 2016.

experimentelle Design der Studien, aus denen die Daten stammen und auf deren Grundlage die berichteten Werte berechnet wurden, bestimmt sind. Wie der Stellungnehmer ausführt, wird die Eliminationshalbwertszeit auch nicht zur Bewertung der Bioäquivalenz herangezogen, sondern die Flächen unter der Kurve (area under the curve, AUC), die Maximalkonzentration (C_{max}) und der dazugehörige Zeitpunkt (T_{max}). Die aufgezeigten Unterschiede hinsichtlich der Eliminationshalbwertszeit bestehen insofern objektiv nicht und können in diesem Fall als für die Therapie nicht bedeutsam erachtet werden. Auch die Dosierungsempfehlungen für die verfügbaren Arzneimittel unterscheiden sich nicht.

Eine Mitteilung des BfArM an den G-BA zu der Frage der unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeiten in den Fachinformationen bestätigt die o.g. Ausführungen.

Zu Oxycodon-haltigen Retard-Arzneimitteln mit unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten siehe Bewertung 1. Einwand.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung.

4. Einwand (Bestandteile/Hilfsstoffe):

Die Hartkapseln unterscheiden sich hinsichtlich der Hilfsstoffe von den Filmtabletten. Pharmazeutische Hilfsstoffe werden Tabletten beigefügt, um verschiedene Prozesse zu beeinflussen, wie z. B. die Freisetzungsmenge und -geschwindigkeit, den Zeitpunkt der Freisetzung oder den Ort der Freisetzung. Sie dienen auch der besseren Handhabbarkeit, sie erhöhen die Haltbarkeit und werden eingesetzt, um eine Verbesserung des Gebrauchs herbeizuführen. Ebenso spielen sie auch bei der Herstellung eine wichtige Rolle. So dienen sie als Füll- und Bindemittel, als Gleitmittel, sorgen für Geschmack und Farbe der Tablette (Aroma- und Farbstoffe) oder dienen als Lösungsvermittler und Zerfallsbeschleuniger[7].
Aufgrund des Filmüberzugs enthalten die Filmtabletten, beispielhaft sei hier der Hersteller Aristo genannt, zusätzliche Hilfsstoffe im Gegensatz zu den Oxygesic® Präparaten von Mundipharma.
Die verschiedenen pharmazeutischen Hilfsstoffe können für unterschiedliche Wirkungen, aber auch Nebenwirkungen verantwortlich[7] sein. Sie können als Nebenwirkungen Überempfindlichkeiten oder Allergien auslösen. So ist in der Fachinformation[9] von Oxycodon HCl Aristo akut 10 mg unter Punkt 4.3 zu lesen: „Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen […] Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile." Unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung ist zu lesen: „[…] enthalten entölte Phospholipide aus Sojabohnen, die sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen können". Insbesondere für Patienten mit Erdnussallergie und Sojaallergie kann der Austausch zu schweren allergischen Reaktionen führen. So waren in den USA Erdnüsse für zwei Drittel der Todesfälle durch Anaphylaxie verantwortlich, was das besondere Risiko dieser Allergie zeigt. Erdnussallergien nehmen auch in Deutschland zu, wo bereits jedes zehnte Schulkind einen positiven Allergietest aufweist[12]. Bei der Abgabe des ausgetauschten Arzneimittels werden problematische Hilfsstoffe schlimmstenfalls nicht berücksichtigt und dem Patienten wird dazu kein Hinweis gegeben.
Es ist nicht mit Sicherheit anzunehmen, dass der Patient die Packungsbeilage im Vorfeld ausgiebig liest, oder darauf vertraut, dass er bei seinem bisherigen Medikament keine Allergieprobleme bekommen hatte, und das bei dem neuen Medikament auch so ist. Ein sonstiger Bestandteil ist z. B. auch Talkum (E553b), der als Zusatzstoff nicht immer unbedenklich ist und in den Filmtabletten enthalten ist. Medizinisches Talkum ist heute asbestfrei, dennoch finden

[12] Schönfelder A et al. Erdnussallergie. Pädiatrische Allergologie 2008; 11 (1): 51-52

sich in Internet und Presse immer wieder Artikel, die Talkum in Kosmetik- und Medizinprodukten als gefährlich und krebsauslösend darstellen. Auch wenn diese Artikel jeder wissenschaftlichen Grundlage entbehren, so wird der Verbraucher derart verunsichert, dass er möglicherweise auf die Einnahme von Arzneimitteln mit Talkum als Hilfsstoff verzichtet, wodurch die Adhärenz gefährdet ist.
Zusatzstoffe mit E-Nummern sind nicht vollkommen unbedenklich und können Überempfindlichkeits- oder Allergiereaktionen auslösen. Vor diesem Hintergrund kann ein Präparateaustausch Patienten einem höheren Überempfindlichkeits- oder Allergierisiko aussetzen.
Dass die E-Zusatzstoffe nicht vollkommen unbedenklich sind, zeigt auch, dass in der Fachinformation[8] zu Oxygesic® akut 5 mg als Nebenwirkung gelistet ist: „Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen." So enthält z. B. das Präparat von Actavis (5 mg Filmtabletten) Ponceau 4R (E124) mit einem erhöhten Allergierisiko (siehe Gegenanzeigen in der entsprechenden Fachinformation: „Überempfindlichkeit gegen […] Soja, Erdnüsse, Ponceau 4R")[13].
Der unbedachte Wechsel von Oxygesic® akut zu einem Filmtablettenpräparat von z. B. Aristo kann von einer vorher gut verträglichen Therapie in eine Therapie umschlagen, die für den Patienten mit unangenehmen Begleiterscheinungen einhergeht, die zuvor nicht aufgetreten sind. Auch dies kann zu Adhärenzschwierigkeiten führen und durch Arzneimittelunverträglichkeiten den Therapieerfolg gefährden.

5. Einwand (Laktoseintoleranz):

Im Gegensatz zu den Hartkapseln enthalten die Filmtabletten Laktose. Deshalb ist in der dortigen Fachinformation auch zu lesen:
„Lactose-Warnhinweis: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Oxycodon HCl Aristo akut nicht einnehmen."[9]
Bei einer Laktoseintoleranz von bis zu 15 % der deutschen Bevölkerung[14] kann ein Austausch bei einer nicht geringen Patientenzahl zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Durchfall, Blähungen, Flatulenz, etc. aufgrund einer Laktoseunverträglichkeit führen.

Bewertung 4. und 5. Einwand:

Maßgeblich für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit sind die Kriterien gemäß 4. Kapitel § 50 VerfO. Die Zusammensetzung der Fertigarzneimittel hinsichtlich ihrer Hilfsstoffe, wie z. B. Phospholipide aus Sojabohnen oder Lactose, ist per se kein Kriterium das zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit herangezogen werden kann, da schwere Unverträglichkeiten oder Intoleranzen gegenüber Hilfsstoffen patientenindividuell sind und bei jeder Arzneimitteltherapie auftreten können. Es liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im medizinisch begründeten Einzelfall – etwa aufgrund einer Laktoseintoleranz – die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausschließt.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung.

6. Einwand (Nebenwirkungen):

---

[13] *Zitat durch Stellungnehmer nicht belegt*
[14] Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Spezialbericht Allergien, Teil 4 Epidemiologie, Punkt 4.3.7 2000. Verfügbar unter http://www.gbebund.de/gbe10/ ergebnisse.prc_fid_anzeige?p_fid=4403&p_fund_typ=TXT&p_ sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=55113615&p_prot=1

Im Gegensatz zu den Hartkapseln sind bei den Filmtabletten von z. B. Aristo zusätzliche Nebenwirkungen aufgeführt, wie z. B. Augenerkrankungen: gelegentlich Tränensekretionsstörungen; oder Erkrankung der Atemwege: gelegentlich Rachenentzündung, Schnupfen; oder Leber und Gallenerkrankung: gelegentlich Gallenkoliken (unter Oxygesic® nicht bekannt); oder Herzerkrankungen: häufig Blutdrucksenkung (bei Oxygesic® selten als Gefäßerkrankung erniedrigter Blutdruck); oder Allgemeine Erkrankungen: allergische Reaktionen (wegen mehr Hilfsstoffen mit allergenem Potential); oder Erkrankungen der Nieren und der Harnwege: selten Hämaturie.
Ein Austausch der Präparate kann Patienten somit einem höheren Nebenwirkungsrisiko aussetzen.

Bewertung:

Aus den vorgelegten Fachinformationen ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die dargelegten Unterschiede auf unterschiedliche Darreichungsformen zurückzuführen sind. So wird in der Fachinformation zu Oxycodonhydrochlorid PUREN[10], das wie Oxygesic® akut in der Darreichungsform Hartkapseln vorliegt und sich von diesem nur hinsichtlich der Bestandteile der Zusammensetzung der schwarzen Drucktinte unterscheidet, unter Augenerkrankungen ebenfalls „gelegentlich Tränensekretionsstörungen“ als Nebenwirkung ausgewiesen – wie oben dargestellt ist diese Nebenwirkung bei Oxygesic® akut jedoch nicht aufgeführt. Daher ist davon auszugehen, dass die in die jeweiligen Fachinformationen aufgenommenen Nebenwirkungen davon abhängig sind, auf welches Arzneimittel die Bezugnahme bei der Zulassung erfolgt ist.

Insgesamt sind die Oxycodon-haltigen Arzneimittel mit den Darreichungsformen Filmtabletten und Hartkapseln auf Grundlage der Beurteilung der verfügbaren Informationen, insbesondere den Angaben in den Fachinformationen als therapeutisch vergleichbar anzusehen.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung.

7. Einwand (Compliance/Adhärenz):

Therapiekonstanz fördert die Compliance/Adhärenz. Für den Therapieerfolg ist neben der korrekten Anwendung des Arzneimittels auch die Therapietreue des Patienten entscheidend. Je vertrauter dem Patienten das Arzneimittel ist, desto größer ist die Therapietreue. Durch einen häufigen Wechsel auf Präparate anderer Anbieter sinkt die Compliance/Adhärenz des Patienten schlimmstenfalls soweit, dass das Medikament falsch oder gar nicht mehr eingenommen wird.
Gerade ältere Menschen werden gegen Schmerzen behandelt, da diese im hohen Alter aufgrund von Beschwerden des Stütz- und Bewegungsapparates und der häufigeren Krebserkrankungen zunehmen[15].
Oftmals sind solche älteren Patienten multimorbide und müssen eine Vielzahl verschiedener Medikamente einnehmen. Diese Menge an unterschiedlichen Medikamenten auseinander zu halten und die verschiedenen Einnahmerhythmen einzuhalten ist für ältere Menschen bereits eine Herausforderung an sich. Kommen nun noch innerhalb einer Wirkstoffgruppe, wie dem Oxycodon, unterschiedliche Verpackungen und unterschiedliches Aussehen der Tabletten hinzu, ganz zu schweigen von unterschiedlichen Namensgebungen (Hartkapseln und Filmtabletten kann der Patient nicht unbedingt als gleichwertig zuordnen), ist die Verwirrung groß.

---

[15] Böhm K et al. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Gesundheit und Krankheit im Alter. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/ Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/ alter_gesundheit.pdf?__blob=publicationFile

Durch das unterschiedliche Aussehen kann es zu Doppeldosierungen kommen oder der Patient bricht die Einnahme komplett ab, da er vermutet, das falsche Medikament erhalten zu haben.
Fehler in der Tabletteneinnahme können zu einem ernsthaften Sicherheitsrisiko führen, verschlechtern die Adhärenz/Compliance und gefährden somit den Therapieerfolg[6,7,16].

8. Einwand (Blister):

Oxygesic® akut Hartkapseln verwendet „push-through"-Blister, Puren verwendet „peel-push"-Blister. Hierbei handelt es sich um zwei unterschiedliche Blister-Systeme. Im ersten Fall wird die Hartkapsel mit Druck von oben auf die Ecke der Blisterzelle nach unten durch die verstärkte Aluminiumfolie gedrückt. Im zweiten Fall muss zuerst die Blisterzelle an einer Perforation von der Blisterpackung abgetrennt werden, danach die rückseitige Folie vorsichtig von der Blisterzelle abgezogen werden, um diese zu öffnen. Gerade für Personen mit Koordinationsstörungen (Grobmotoriker), ältere Menschen, Personen mit versteiften Gelenken, Gicht, Arthrose, etc., aber auch schlechter Sehkraft, fehlt die entsprechende Feinmotorik, die Folie von der kleinen Blisterzelle zu entfernen. Der Durchdruckblister von Oxygesic® akut Hartkapseln ist in diesem Fall eindeutig von Vorteil und sehr viel einfacher zu handhaben, da Drücken weniger problematisch ist als das Abziehen eines schwer zu greifenden kleinen Folienzipfels.

9. Einwand (All in one):

Mundipharma bietet eine breite Produktpalette an Oxycodon-Präparaten an. So kann der Patient alle üblichen Darreichungsformen erhalten, von schnell freisetzenden zu retardierten Formen, von Schmelztabletten über Injektionslösungen bis zur Sondengabe. Die Therapietreue des Patienten steigt auch mit dem Wiedererkennungswert des Anbieters und dem Vertrauen in eine gute Wirkung dessen Arzneimitteln. Bei einem Wechsel der Darreichungsform wird auch dadurch die Compliance/Adhärenz gesteigert, dass der Patient bereits mit Präparaten desselben Anbieters gute Erfahrungen gemacht hat und somit auch auf andere Darreichungsformen dieser Firma vertraut. Dies ist z. B. von großer Bedeutung, wenn zusätzlich zu retardiertem Oxycodon schnell freisetzendes Oxycodon zur Kupierung von Schmerzspitzen eingesetzt werden muss.

Bewertung 7. bis 9. Einwand:

Kriterien wie Adhärenz, Verpackungseigenschaften oder der Wiedererkennungswert eines Anbieters sind keine geeigneten und validen Zielgrößen zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von Darreichungsformen nach 4. Kapitel § 50 VerfO. Es liegt jedoch in der Verantwortung des behandelnden Arztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im Einzelfall aus medizinischen Gründen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausschließt.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung.

[16] Nolte T. Die Auswahl von Opioiden muss dem Arzt überlassen bleiben! MMW Fortschr Med 2008; 42: 49-51

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

entfällt