



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V  
Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche)**

Vom 18. September 2014

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>4</b>
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>5</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung) .....	21
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	23
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	23
2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung.....	24
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	25
3. Auswertung der Stellungnahmen.....	28
3.1 Einwände zu den Entscheidungsgrundlagen .....	28
3.2 Einwände zum Richtlinienentext.....	38
3.3 Einwände zu den vorgeschlagenen Wirkstoffen in Anlage VII Teil B .....	40
3.3.1 Herzglykoside.....	40
3.3.2 Schilddrüsenhormone .....	41
3.4 Einwände zu den weiteren Therapiefeldern (vgl. Tragende Gründe vom 13.05.2014) .....	46
3.4.1 Immunsuppressiva .....	46
3.4.2 Antikonvulsiva .....	52
3.4.3 Opioide.....	60
3.4.4 Inhalativa zur Behandlung von Asthma/COPD .....	65
3.4.5 Topisch wirkende Arzneimittel.....	67
3.5 Ergänzende Hinweise auf weitere Wirkstoffe zur Aufnahme in Anlage VII Teil B .....	71
3.5.1 Phenprocoumon.....	71

3.5.2	Antiparkinsonmittel.....	74
3.5.3	Methotrexat .....	77
3.5.4	Weitere Wirkstoffe.....	78
3.6	Sonstige Einwände.....	79
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	80

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

*wird ergänzt*

## **B. Bewertungsverfahren**

Nach dem am 1. April 2014 in Kraft getretenen 14. SGB V-Änderungsgesetz bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 erstmals bis zum 30. September 2014 die 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.

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Abs. 1a SGB V wird mit dem vorliegenden Beschluss der Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie in § 40 um eine Regelung zu den von der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossenen Arzneimitteln ergänzt (§ 40 Abs. 2). Die bisherige Anlage VII zu Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie wird in einen Teil A mit den Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen und in einen Teil B mit den von der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossenen Arzneimitteln aufgeteilt.

Der G-BA bestimmt Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist, gemäß den in den Tragenden Gründen dargestellten Entscheidungsgrundlagen.

### 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 gegeben.

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.	Reinhardtstraße 37	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 20.05.2014 B5)



## **Bundesministerium für Gesundheit**

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

**Vom 13. Mai 2014**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 13. Mai 2014 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und Anlage VII

– Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V

Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. 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 Ärztesellschaften 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 19. Mai 2014 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 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

23. Juni 2014

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zur Anlage VII: [aut-idem@g-ba.de](mailto:aut-idem@g-ba.de)

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

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 13. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
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:  
19. Mai 2014

**Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V  
Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 13. Mai 2014 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AM-RL in Abschnitt M und Anlage VII einzuleiten:

- **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V  
Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche).**

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

**23. Juni 2014**

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

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

kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

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:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/dog/dog/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/dog/dog/nut_a19.html</a>
<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): Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche)**

Vom 13. Mai 2014

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Mai 2014 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. Abschnitt M § 40 wird wie folgt gefasst:

„§ 40 Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) und von der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossene Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a SGB V

- (1) Die Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen nach § 129 Absatz 1a Satz 1 SGB V ergeben sich aus Anlage VII Teil A zu dieser Richtlinie. Auch ohne Hinweise sind wirkstoffgleiche Arzneimittel, die in Wirkstärke und Packungsgröße identisch, für ein gleiches Anwendungsgebiet zugelassen sind und die gleiche Darreichungsform besitzen, austauschbar. Die Regelungen über den Ausschluss der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel bleiben hiervon unberührt.
- (2) Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 2 SGB V ausgeschlossen ist, sind in Teil B der Anlage VII aufgeführt.
- (3) Die Möglichkeit der verordnenden Ärztin oder des verordnenden Arztes, unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte nach § 73 Absatz 5 Satz 2 SGB V die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel auszuschließen, bleibt von diesen Regelungen unberührt. Gleiches gilt für die Nichtabgabe wirkstoffgleicher Arzneimittel durch Apothekerinnen und Apotheker bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung.“

II. Anlage VII wird wie folgt geändert:

1. Der Anlage VII wird die Angabe „Teil A“ vorangestellt.

2. Die Überschrift „Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V“ wird ersetzt durch die Überschrift „Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a Satz 1 SGB V“

3. Der Anlage VII wird folgender Teil B angefügt:

„Teil B

Von der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossene Arzneimittel gemäß § 129 Absatz 1a Satz 2 SGB V

Arzneimittel, die einen in der Anlage gelisteten Wirkstoff in einer der aufgeführten Darreichungsformen enthalten, dürfen nicht gemäß § 129 Absatz 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V i.V.m. dem Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ersetzt werden.

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

<b>Wirkstoff</b>	<b>Darreichungsformen</b>
Betaacetyldigoxin	Tabletten
Ciclosporin	Lösung zum Einnehmen
Ciclosporin	Weichkapseln
Digitoxin	Tabletten
Digoxin	Tabletten
Levothyroxin-Na	Tabletten
Levothyroxin-Na + Kaliumiodid (fixe Kombination)	Tabletten
Phenytoin	Tabletten

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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 13. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über die Einleitung eines  
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und  
Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von  
Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129  
Absatz 1a SGB V  
Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung  
durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel  
ausgeschlossen ist (1. Tranche)**

Vom 13. Mai 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	6
3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V .....	7

## 1. Rechtsgrundlage

Nach dem am 1. April 2014 in Kraft getretenen 14. SGB V-Änderungsgesetz bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 erstmals bis zum 30. September 2014 die 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

### a. Regelung in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Abs. 1a SGB V wird mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf der Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie in § 40 um eine Regelung zu den von der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossenen Arzneimitteln ergänzt (§ 40 Abs. 2). Die bisherige Anlage VII zu Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie wird in einen Teil A mit den Hinweisen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen und in einen Teil B mit den von der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossenen Arzneimitteln aufgeteilt.

Mit § 40 Abs. 3 wird die Reichweite der Regelungen in Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinie in Bezug auf anderweitige Möglichkeiten, einen Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel zu verhindern, klargestellt. Danach bleibt die Möglichkeit der verordnenden Ärztin oder des verordnenden Arztes, unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte nach § 73 Absatz 5 Satz 2 SGB V die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel auszuschließen, von den Regelungen in der Arzneimittel-Richtlinie unberührt. Gleiches gilt für die Nichtabgabe wirkstoffgleicher Arzneimittel durch Apothekerinnen und Apotheker bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung.

Arzneimittel, die einen in der Anlage gelisteten Wirkstoff in einer der aufgeführten Darreichungsformen enthalten, dürfen nicht gemäß § 129 Absatz 1 Satz 1 Nr. 1b SGB V i.V.m. dem Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ersetzt werden. Das bedeutet, dass Arzneimittel mit gleichen Darreichungsformen nach diesen Regelungen nicht gegeneinander ersetzbar sind. Eine Ersetzbarkeit unterschiedlicher Darreichungsformen ist bereits nach den gesetzlichen Kriterien in § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V ausgeschlossen.

In Teil B der Anlage VII sollen zunächst die nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe in der jeweils genannten Darreichungsform aufgenommen werden. Der G-BA ist bei der Prüfung und Beschlussfassung über die erste Tranche zur Umsetzung des Regelungsauftrags vorliegenden begründeten Hinweisen für aufzunehmende Wirkstoffe nachgegangen und hat sie, sofern eine abschließende Prüfung innerhalb der gesetzlichen Frist möglich war, nach Maßgabe seiner Entscheidungsgrundlagen in den vorliegenden Richtlinienentwurf umgesetzt. Eine vollständige Überprüfung aller am Markt verfügbaren Arzneimittel hat der G-BA nicht vorgenommen; ergänzenden Hinweisen auf weitere Wirkstoffe wird der G-BA in der

Folge nachgehen und gegebenenfalls in weiteren Beschlüssen konkretisieren. Unbeschadet weiterer an den G-BA herangetragenem Hinweise wird der G-BA sich zeitnah den Therapiefeldern widmen, hinsichtlich derer im Zuge der ersten Tranche aufgrund weiterer zu klärender Sachverhalte keine abschließende Prüfung der Kriterien für die Aufnahme in die Wirkstoffliste möglich war. Hierzu zählen Immunsuppressiva (insbesondere der Wirkstoff Tacrolimus), Antikonvulsiva, Opioidanalgetika mit verzögerter Wirkstofffreisetzung sowie Inhalativa zur Behandlung von Asthma bronchiale/COPD und Dermatika zur Behandlung der Psoriasis.

In der nachfolgenden Übersicht werden nur Wirkstoffe solcher Arzneimittel aufgeführt, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind. Wirkstoffe, die die Kriterien für eine Aufnahme in Teil B der Anlage VII erfüllen, werden nicht in die Übersicht aufgenommen, wenn nach § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbare Arzneimittel zum Zeitpunkt der Beschlussfassung nicht verfügbar sind.

<b>Wirkstoff</b>	<b>Darreichungsformen</b>
Betaacetyldigoxin	Tabletten
Ciclosporin	Lösung zum Einnehmen
Ciclosporin	Weichkapseln
Digitoxin	Tabletten
Digoxin	Tabletten
Levothyroxin-Na	Tabletten
Levothyroxin-Na + Kaliumiodid (fixe Kombination)	Tabletten
Phenytoin	Tabletten

#### **b. Entscheidungsgrundlagen**

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

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

(2) <sup>1</sup>Der 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. <sup>2</sup>Ungeachtet 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 Plasmakonzentration des Wirkstoffes 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 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) <sup>1</sup>Darüber hinaus können für die Beurteilung geeignete klinische Studien berücksichtigt werden. <sup>2</sup>Die Bewertung erfolgt nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin. <sup>3</sup>Der 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 werden in der Folge als Verfahrensregelungen in das 4. Kapitel, 8. Abschnitt der Verfahrensordnung des G-BA übertragen.

Zu den Entscheidungsgrundlagen im Einzelnen:

#### Zum 1. Titel

Der 1. Titel enthält allgemeine Bestimmungen für Regelungen zur Austauschbarkeit von wirkstoffgleichen Arzneimitteln nach Maßgabe des § 129 Absatz 1a i.V.m. § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V. Unter diese Bestimmungen fallen die Bezeichnung der Darreichungsformen gemäß Standard Terms und die Beschreibung der Aufgreifkriterien wie die wirkstoffbezogene Betrachtungsweise und die Orientierung an den am Markt verfügbaren Arzneimitteln.

Die bestehenden Regelungen im 1. Titel werden in den wesentlichen Inhalten beibehalten und gelten damit auch für die Bestimmung der von der Ersetzung ausgeschlossenen Arzneimittel nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V.

#### Zum 2. Titel

Der 2. Titel wird inhaltlich nicht geändert. In § 51 Abs. 1 wird lediglich eine formale Anpassung vollzogen und vor dem Wort „Fachinformation“ das Wort „amtlich“ gestrichen, da dieser Zusatz nicht erforderlich ist.

### Zum 3. Titel

Der 3. Titel enthält Regelungen zur Bestimmung von Arzneimitteln, die von der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen sind.

Die Beurteilungskriterien nach § 52 werden in einer Gesamtschau zugrunde gelegt. Insofern werden die Kriterien hinsichtlich deren Vorliegen geprüft und unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Aussagekraft im Hinblick auf die Fragestellung bewertet. Auf dieser Basis wird eine Schlussfolgerung hinsichtlich der Ersetzbarkeit wirkstoffgleicher Arzneimittel gezogen, ohne dass zwingend alle Kriterien kumulativ erfüllt sein müssten. Die Kriterien umfassen regelhaft das Vorliegen einer engen therapeutischen Breite der Wirkstoffe, ein infolge der Ersetzung mögliches Auftreten nicht nur patientenindividuell begründeter relevanter klinischer Beeinträchtigungen sowie ein in der Fachinformation über die Phase der Therapieeinstellung hinaus vorgesehenes Drug Monitoring oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle, woraus sich Hinweise ableiten lassen sollten, dass eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist. Unter Anforderungen zur Therapiekontrolle fällt z.B. die Durchführung von Laborwertkontrollen.

Das Vorliegen einer bezugnehmenden Zulassung schließt die Bestimmung von Arzneimitteln, die von der Ersetzung ausgeschlossen sind, nicht grundsätzlich aus.

Arzneimittel zur intravasalen Anwendung sind nicht Gegenstand einer Regelung nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V. Diese sind gemäß Definition des Begriffs der absoluten Bioverfügbarkeit zu 100% bioverfügbar und unterliegen keinen Schwankungen in der systemischen Wirkstoffkonzentration aufgrund unterschiedlicher Freisetzungsraten.

Grundsätzlich werden nur solche Arzneimittel von der Ersetzung ausgeschlossen, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind. Das bedeutet, dass sich die Regelungen in Teil B der Anlage VII auf solche marktverfügbaren Arzneimittel beschränken, die in Wirkstärke und Packungsgröße identisch sind, für ein gleiches Anwendungsgebiet zugelassen sind und die gleiche Darreichungsform besitzen. Anderenfalls besteht kein aktueller Regelungsbedarf; im Rahmen seiner allgemeinen Pflicht zur Anpassung seiner Richtlinien wird der G-BA auf entsprechende Hinweise gegebenenfalls Ergänzungen vornehmen.

§ 53 trifft Regelungen zu Unterlagen zur Bewertung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist. Vorrangig werden die Fachinformationen sowie Muster- beziehungsweise Referenztexte herangezogen. Das bedeutet, dass auch weitere Bekanntmachungen der Zulassungsbehörde berücksichtigt werden können, soweit sich aus ihnen Hinweise ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist.

### **3. Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung eines Richtlinienentwurfes und der Entscheidungsgrundlagen 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 und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V erfolgte im Unterausschuss Arzneimittel am 13. Mai 2014. Der Unterausschuss hat nach § 10 Abs. 1, Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung - Substitutionsausschlussliste	17. März 2014 14. April 2014 28. April 2014 12. Mai 2014	Beratung über die Entscheidungsgrundlagen zur Bestimmung von Arzneimitteln, die von der Ersetzung ausgeschlossen sind, und Erstellung eines Richtlinienentwurfes zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Mai 2014	Beratung und Konsentierung 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.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 13. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte  
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

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:  
15. Juli 2014

**Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung von  
Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen  
(aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V  
Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arznei-  
mittel ausgeschlossen ist (1. 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 Abschnitt M und Anlage VII

**Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche)**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 12. August 2014  
um 11:30 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 **29. Juli 2014** per E-Mail ([arzneimittel@g-ba.de](mailto: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.

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
ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände	23.06.2014
Asklepios Klinik St. Georg Prof. Kuck	23.06.2014
Astellas Pharma GmbH	18.06.2014
BERLIN-CHEMIE AG	05.06.2014
Bürger Initiative Gesundheit e.V.	23.06.2014
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	20.06.2014
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	23.06.2014
DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	20.06.2014
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)	23.06.2014
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	18.06.2014
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V (DGN)	20.06.2014
Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V.	23.06.2014
Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e. V. (DPhG)	20.05.2014
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.06.2014
MEDA Pharma GmbH & Co. KG	06.06.2014
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	19.06.2014
Herr Professor Dr. Henning Blume	24.06.2014
UCB Pharma GmbH	23.06.2014

## 2.2 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Astellas Pharma GmbH	Herr Professor Dr. Caspar Franzen Herr Dr. Reinhard Tuschl
BERLIN CHEMIE AG	Frau Dr. Sarah Heilmann
DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH	Herr Dr. Martin Zentgraf Frau Dr. Katrin Kuhn
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Herr Dr. Markus Michael Müller Herr Dr. Michael Ingenhaag
MEDA Pharma GmbH & Co. KG	Frau Dr. Susanne Horner Herr Dr. Ralf Mayr-Stein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Frau Dr. Gabriele Sommer Herr Dr. Haring
UCB Pharma GmbH	Herr Florian Hummel Frau Christina Peters
ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apotheker- verbände Bundesapothekerkammer Deutscher Apothekerverband	Herr Professor Dr. Martin Schulz Frau Britta Marquardt
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Herr Lutz Boden
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Herr Dr. Matthias Wilken Herr Dr. Martin Mörike
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Herr Professor Dr. Roland Kaufmann Herr Professor Dr. Matthias Augustin
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V.	Herr Professor Martin Grussendorf
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	Herr Professor Dr. Markus Luster
Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e. V. (DPhG)	Herr Professor Dr. Henning Blume
Einzelsachverständiger	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
Astellas Pharma GmbH Professor Dr. Caspar Franzen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astellas Pharma GmbH Dr. Reinhard Tuschl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Berlin-Chemie AG Dr. Sarah Heilmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Desitin Arzneimittel GmbH Dr. Martin Zentgraf	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Desitin Arzneimittel GmbH Katrin Kuhn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Dr. Markus Michael Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	-
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Dr. Michael Ingenhaag	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MEDA Pharma GmbH Dr. Susanne Horner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MEDA Pharma GmbH Norbert Kroll	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi Aventis GmbH Dr. Gabriele Sommer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi Aventis GmbH Dr. Michael Haring	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
UCB Pharma GmbH Florian Hummel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH Christina Peters	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
ABDA – Bundesvereini- gung Deutscher Apothe- kerverbände Bundesapothekerkammer Deutscher Apothekerver- band Professor Dr. Martin Schulz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
ABDA – Bundesvereini- gung Deutscher Apothe- kerverbände Bundesapothekerkammer Deutscher Apothekerver- band Britta Marquardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Arz- neimittel-Hersteller e. V. (BAH) Lutz Boden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der pharmazeutischen In- dustrie e. V. (BPI) Dr. Matthias Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der pharmazeutischen In- dustrie e. V. (BPI) Dr. Martin Möricke (Dr. Falk Pharma GmbH)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologi- sche Gesellschaft (DDG) Professor Dr. Roland Kaufmann (Universitäts- klinikum Frankfurt)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Dermatologi- sche Gesellschaft (DDG) Professor Dr. Matthias Augustin (Universitätskli- nikum Hamburg- Eppendorf)	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE) Professor Dr. Martin Grußendorf	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN) Professor Dr. Markus Luster (Universitätsklini- kum Marburg und Gießen GmbH)	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Pharmazeuti- sche Gesellschaft e. V. (DPhG) / Einzelsachver- ständiger Professor Dr. Henning Blume (Socratec R & D)	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

### 3. Auswertung der Stellungnahmen

#### 3.1 Einwände zu den Entscheidungsgrundlagen

##### 1. Einwand:

###### ABDA

Wir erachten eine Differenzierung zwischen „Aufgreifkriterien“ und „Kriterien zur Bewertung“ für missverständlich und schlagen vor, in der Überschrift des § 49 Arzneimittel-Richtlinien (AM-RL) das Wort „Aufgreifkriterien“ durch „Kriterien für die Bildung von Gruppen“ zu ersetzen.

###### **Bewertung:**

Gegenstand der Regelungen im 1. Titel § 49 der Entscheidungsgrundlagen sind Kriterien, nach denen der G-BA in Anbetracht einer komplexen und im ständigen Wandel befindlichen Marktlage verfügbarer Fertigarzneimittel einen Regelungsbedarf identifiziert und in Bezug auf die relevante Fragestellung systematisiert (Regelungstechnik). Die Bezeichnung als Aufgreifkriterium kommt diesem Regelungsgedanken am nächsten und entspricht der im 4. Kapitel auch hinsichtlich anderer Regelungsbereiche vollzogenen Trennung der konkreten Entscheidungskriterien bei der Umsetzung des Regelungsauftrages von den allgemeinen (Aufgreif-)Kriterien für die Entscheidung, ob ein Regelungsbedarf besteht.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

##### 2. Einwand:

###### ABDA

Wir begrüßen, dass nicht zwingend alle Kriterien kumulativ erfüllt sein müssen und dass gleichwertig neben einem vorgesehenen Drug Monitoring eine vergleichbare Therapiekontrolle, z.B. die Durchführung von Laborwertkontrollen wie TSH-Spiegeln bei Schilddrüsenhormonen oder INR-Werte bei Phenprocoumon, als Kriterium berücksichtigt werden.

###### Geringe therapeutische Breite

Es existiert keine Legaldefinition für das Kriterium der „geringen therapeutischen Breite“. [...] Aus diesen Gründen konstatiert die EMA in den Zulassungs-Guidelines, dass es nicht möglich ist, allgemeingültige Kriterien zur Einstufung von Arzneistoffen mit enger therapeutischer Breite zu definieren (6). Dies müsse vielmehr von Fall zu Fall anhand klinischer Überlegungen erfolgen.[...] Auch wenn konkrete Angaben zur Toxizität Bestandteil von Zulassungsunterlagen sind, ist aufgrund der genannten Unsicherheitsfaktoren nicht klar, wie diese Angaben in ein operationalisierbares Kriterium übertragen werden können.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine geringe therapeutische Breite ein Kriterium für die toxikologische Bewertung von Arzneistoffen darstellt.[...] Die ABDA ist der Auffassung, dass z.B. Phenprocoumon und Levothyroxin Arzneistoffe mit enger therapeutischer Breite im Sinne der genannten Kriterien sind.

###### **Bewertung:**

Nach den gesetzlichen Vorgaben in § 129 Abs. 1a Satz 2 sollen insbesondere Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite berücksichtigt werden. Es ist zwar zutreffend, dass es für den Begriff der „engen therapeutischen Breite“ keine Legaldefinition gibt. Der G-BA hat dieses Kriterium in seinen Entscheidungsgrundlagen jedoch unter Berücksichtigung verschiedener Literaturquellen für die Bewertung von Arzneimitteln hinsichtlich einer möglichen Aufnahme in Anlage VII Teil B näher konkretisiert. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Bewertung wirkstoffbezogen auf Basis geeigneter Unterlagen und in der Gesamtschau der Beurteilungskriterien erfolgt.

Zu Phenprocoumon siehe Bewertung zu Einwand 33. Levothyroxin und fixe Kombinationen sind in Teil B der Anlage VII aufgenommen.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

### 3. Einwand:

#### ABDA

#### Notwendigkeit eines Therapeutischen Drug Monitorings (TDM)

TDM ist mit dem Zusatz „oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle“ in § 52 Absatz 2 Nr. 3 (neu) AM-RL ein sinnvolles Kriterium. Es gibt etliche Arzneistoffe, bei welchen nicht ein TDM, sondern sinnvollerweise eine Messung von (Labor-)Parametern zum Monitoring der Wirkung herangezogen wird. Dies gilt beispielsweise für die Bestimmung des INR unter Therapie mit Antikoagulantien wie **Phenprocoumon** oder die Messung von Schilddrüsenfunktionsparametern (TSH/freies T3/T4) unter Therapie mit Levothyroxin (Mono- und Kombinationspräparate). Bei diesen Wirkstoffen ist ein TDM, d.h. die Messung der Plasmakonzentrationen, bei der Einstellung/Umstellung weder aus klinischer noch ökonomischer Sicht sinnvoll.

Wir merken an, dass die Angaben in den Fachinformationen, in welchen Fällen ein TDM nach Umstellung auf ein anderes, wirkstoffgleiches Arzneimittel erforderlich ist, nicht einheitlich sind. Dies kann somit innerhalb gleicher Arzneistoffgruppen in Bezug auf die Fertigarzneimittel zu unterschiedlichen Ergebnissen für die Bewertung führen. Beispielsweise werden in den Fachinformationen der verschiedenen Ciclosporin-haltigen Präparate unterschiedliche Angaben gemacht: während bei Sandimmun® Optoral® Weichkapseln (12) der Blutspiegel nach Umstellung auf ein anderes Präparate kontrolliert werden „muss“, sind die Empfehlungen in den Fachinformationen zu Ciclosporin Dura®(13) und Deximune (14) abgeschwächt („sollte“). Die Forderung eines Therapeutischen Drug Monitorings ist keine explizite Forderung im Rahmen von Zulassungsstudien, sondern kann als optionale Auflage empfohlen werden.

#### **Bewertung:**

Hinsichtlich der Angaben in Fachinformationen zum Drug Monitoring ist es zutreffend, dass die Angaben nicht einheitlich sind. Dies ist bei der Prüfung einzelner Wirkstoffe gegebenenfalls zu berücksichtigen. Ein Drug Monitoring ist darüber hinaus nicht unabdingbare Voraussetzung für den Ausschluss einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel.

Zu Phenprocoumon siehe Einwand 33.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

### 4. Einwand:

## ABDA

### Ergänzende Kriterien

Wir erachten es als notwendig, neben der vom Gesetzgeber insbesondere angegebenen geringen therapeutischen Breite und den vom Gemeinsamen Bundesausschuss zur Bewertung vorgesehenen Kriterien, darüber hinaus folgende Kriterien in die Bewertung in einer Gesamtschau einfließen zu lassen:

- Das Substitutionsverhalten der Ärzte und Apotheker (Ausschluss einer Ersetzung durch die aut-idem-Regelung und Geltendmachung sonstiger Bedenken nach § 17 Absatz 5 ApBetrO als „pharmazeutische Bedenken“),
- die therapeutischen Anwendungsbereiche und
- die Konsequenzen für den Versicherten.

Die ABDA stimmt zu, dass außer den reinen Wirkstoffeigenschaften auch andere Faktoren, wie z. B. die Darreichungsform oder eine unterschiedliche (Freisetzungs-)Kinetik, im Rahmen der Substitution eine entscheidende Rolle spielen können. Auch diese müssen aber im Einzelfall und in der Gesamtschau in Bezug auf die potenzielle Beeinträchtigung der Sicherheit der Patienten durch eine Substitution betrachtet werden.

Grundsätzlich können unterschiedliche Parameter verantwortlich sein, warum eine generische Substitution, also ein Präparatewechsel im Rahmen einer bereits laufenden Medikation, kritisch sein kann. In dem hier aufgezeigten Vorgehen wurden ausschließlich Wirkstoffe oder Subgruppen einzelner Wirkstoffe berücksichtigt, die aufgrund ihrer Eigenschaften und der medizinischen Indikation(en) ein besonderes Gefährdungspotenzial aufweisen und deshalb entscheidend für die Patientensicherheit sind. Arzneistoffe bzw. Arzneimittel, deren Substitution aufgrund patienten- oder rein darreichungsformbezogener Aspekte problematisch sein können, werden zurück gestellt (z. B. aufgrund vorliegender Einschränkungen der Kognition oder psychiatrischer inkl. dementieller Erkrankungen oder aufgrund von speziellen, komplex anzuwendenden Darreichungsformen wie bei transdermalen Systemen/Pflastern mit Opioiden).

Die Ermittlung der folgenden Daten wurde im Auftrag der ABDA durch das DAPI durchgeführt.[...]

#### a) Substitutionsverbot von Ärzten (Aut idem-Kreuze)

Für die Auswertung der Aut idem-Kreuze wurden alle verfügbaren Daten (exklusive Sprechstundenbedarf) aller gesetzlichen Krankenkassen aus dem Jahr 2011 berücksichtigt. Insgesamt wurden in diesem Jahr im Bundesdurchschnitt 12,8 % der ärztlichen Verordnungen mit Substitutionsverbot (Aut idem-Kreuz) ausgestellt. Die am häufigsten betroffenen Arzneistoffe mit Potenzial zur Gefährdung der Patientensicherheit aufgrund von Wirkstoffeigenschaften oder Krankheitssituationen waren Morphin (35 %), Oxycodon (34,1 %), Hydromorphon (30,7 %), Oxcarbazepin (28,7 %) und Phenprocoumon (28,1 %). Weitere sehr häufig mit Substitutionsverbot assoziierte Wirkstoffe, wie beispielsweise Fentanyl (30 %) oder Buprenorphin (29,8 %), werden zunächst nicht für die Substitutionsausschlussliste vorgeschlagen, da hier darreichungsformbezogene Eigenschaften als Hauptursache angenommen werden.

#### b) Substitutionsunterlassung durch Apotheker aufgrund pharmazeutischer Bedenken

Die Analyse der pharmazeutischen Bedenken bezieht alle abgerechneten Fertigarzneimittel (exklusive Sprechstundenbedarf) des Zeitraums Oktober 2011 bis September 2012 ein. Der Anteil pharmazeutischer Bedenken wurde nur für solche Rezeptzeilen berechnet, bei denen

ein Austausch durch ein Rabattpräparat real möglich gewesen wäre (also die Aut idem- Substitution durch den Arzt erlaubt war, es entsprechende Präparate für einen Austausch gegeben hätte und das Austauschpräparat verfügbar gewesen wäre). Außerdem wurden Wirkstoffe mit einem Anteil von weniger als 0,1 Promille an allen belieferten Rezeptteilen ausgeschlossen, da bei sehr geringen Verordnungsanteilen erhebliche Interpretationsprobleme bestehen und dadurch resultierende Verzerrungen oder Fehlinterpretationen vermieden werden sollten. Die am häufigsten betroffenen Arzneistoffe mit Potenzial zur Gefährdung der Patientensicherheit aufgrund von Stoffeigenschaften oder Krankheitssituationen waren hierbei Phenprocoumon (9,8 %), Hydromorphon (8,4 %), Oxycodon (4,7 %), Schilddrüsenhormone allgemein (4,6 % und zusätzlich Levothyroxin- Natrium mit weiteren 3,1 %) und Methotrexat in parenteraler Anwendung (4,2 %). Weitere sehr häufig mit pharmazeutischen Bedenken assoziierte Wirkstoffe, wie beispielsweise Estradiol (11,4 %), Lorazepam (5,1 %) oder Buprenorphin (6,6 %), werden zunächst nicht für die Substitutionsausschlussliste vorgeschlagen, da hier darreichungsformassoziierte Faktoren als Hauptursache nahe liegen.

### **Bewertung:**

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.

Der therapeutische Anwendungsbereich eines Wirkstoffes kann bei der Prüfung der Kriterien eine Rolle spielen. Eine indikationsbezogene Liste ist jedoch allein schon aus dem Grund nicht umsetzbar, weil die jeweilige Indikation für eine Arzneimittelverordnung dem Apotheker anhand der Verordnung nicht bekannt ist.

Mögliche klinische Beeinträchtigungen infolge einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel sind über die bestehenden Kriterien abgebildet.

Unterschiede der Darreichungsformen z.B. hinsichtlich der Freisetzungsraten können, soweit relevant, berücksichtigt werden; die Liste benennt dazu Wirkstoffe in Verbindung mit Darreichungsformen. Dies ist wirkstoffbezogen und in der Gesamtschau der Kriterien, d.h. auch unter Berücksichtigung nicht nur patientenindividuell begründeter relevanter klinischer Beeinträchtigungen, zu bewerten.

Insofern ergibt sich aus dem Einwand keine Änderung.

## **5. Einwand**

Änderung § 52 Abs. 2 Nr. 1 Entscheidungsgrundlagen (i.V.m. der Aufnahme topisch anzuwendender Arzneimittel)

### BAH / BPI

Topisch anzuwendende Arzneimittel, also die entsprechenden Wirkstoffe in Verbindung mit den topischen Darreichungsformen, sollten in die Liste der nicht austauschbaren Arzneimittel aufgenommen werden. *[siehe Einwand 31]*

Zudem wird vorgeschlagen, § 52 Abs. 2 Nr. 1 der Verfahrensordnung wie folgt zu fassen (Änderungsvorschlag durch Unterstreichung hervorgehoben):

„Geringfügige Änderungen der Dosis oder Plasmakonzentration des Wirkstoffes einschließlich Änderungen der Konzentration des Wirkstoffs am Wirkort führen zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (enge therapeutische Breite einschließlich topischer Wirkung).“

Vom BPI wird in der mündlichen Anhörung ergänzt, dass dies für Topika allgemein gelte, auch für Topika mit gastrointestinaler Anwendung, also oralen Anwendungsformen, mit Wirkstoffen, die dann eine „nur“ topische Wirkung haben. Es gebe Unterschiede, die sich nicht nur am Wirkstoff festmachen, sondern auch an den weiteren Bestandteilen. Ausschlaggebend sei die Konzentration des Wirkstoffs am Wirkort und deswegen auch mit relevanten therapeutischen Veränderungen einhergehend zu betrachten.

Der Stellungnehmer nennt als Beispiele für Topika die Wirkstoffe Mesalazin und Budesonid. Sie werden am gleichen Ort, an dem sie wirken, auch wieder abgebaut. Deswegen seien die Freisetzung und das Freisetzungsprofil dieser Präparate, die sehr unterschiedlich sein können, relevant. Deswegen dürfe eine Austauschbarkeit nicht nur aufgrund der Wirkstoffgleichheit stattfinden, sondern müsse auch noch die anderen Bestandteile, das heißt die präparatspezifischen Eigenschaften, mit in Betracht ziehen.

### **Bewertung:**

Dem Einwand wird insofern nachgekommen, als dass das erste Kriterium wie folgt gefasst wird:

„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).“

In Bezug auf die im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einwände zu Dermatika ist jedoch festzustellen, dass Aspekte der Galenik unter Berücksichtigung unterschiedlicher Hilfsstoffe eine Rolle spielen, wie auch von den Stellungnehmern angegeben wird. Diese Art topisch wirkender Arzneimittel ist hinsichtlich einer Austauschbarkeit daher nicht über ein ausschließlich wirkstoffbezogenes Kriterium wie das der engen therapeutischen Breite zu bewerten. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Beurteilungskriterien nicht kumulativ, sondern in einer Gesamtschau angewandt werden.

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, die Gegenstand der weiteren Beratungen des G-BA sind.

Die Bewertung von Dermatika erfolgt im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

### **6. Einwand:**

#### Änderung § 52 Abs. 2 Nr. 2 der Entscheidungsgrundlagen

##### Desitin

Der Stellungnehmer weist in der mündlichen Anhörung darauf hin, dass bezüglich der nicht nur patientenindividuell begründeten klinischen Beeinträchtigungen zu ergänzen wäre, dass diese nicht prädiktierbar, also nicht vorhersehbar sein dürfen aufgrund bestimmter Patientencharakteristika, da sie im Prinzip jeden Patienten, der vom Produktwechsel betroffen ist, treffen könnten.



## **Bewertung:**

Der G-BA bezieht seine Entscheidungen korrespondierend mit seinem Regelungsauftrag auf abstrakt-genereller Ebene auf relevante Patientengruppen, die sich hinreichend klar bestimmen lassen. Durch individuelle Patientencharakteristika geprägte Einzelfälle sind im Gegensatz dazu nicht Gegenstand von Entscheidungen zur Arzneimittel-Richtlinie; im Einzelfall einem Austausch entgegenstehende Gesichtspunkte bleiben weiterhin der Prüfung des Vertragsarztes oder der Vertragsärztin nach Maßgabe des § 73 Abs. 5 Satz 2 SGB V vorbehalten. Vor diesem Hintergrund ergibt sich aus dem Einwand keine Änderung.

## **7. Einwand:**

### Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin

[...] Unsere praktische Erfahrung zeigt, dass verschiedene Patienten völlig unterschiedliche Dosierungen benötigen und daher auch die therapeutische Breite immer patientenindividuell zu bestimmen ist. Das angewandte Kriterium der „geringen therapeutischen Breite“ des Wirkstoffs passt unserer Meinung nach daher nur bedingt zu den äußerst spezifisch zu dosierenden Opioidanalgetika.

## **Bewertung:**

Die enge therapeutische Breite ist ein pharmakodynamisches Merkmal eines Wirkstoffs, sie ist nicht patientenindividuell zu bestimmen. Vielmehr stellt der Stellungnehmer auf die individuell einzustellende therapeutische Dosis ab. Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

Die Bewertung der Opiode erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

## **8. Einwand:**

### Vorschläge zur Konkretisierung bzw. für weitere Kriterien

#### Prof. Blume

Die vom G-BA vorgesehenen Kriterien sind grundsätzlich sachgerecht. Dabei entspricht der Aspekt "enge therapeutische Breite" den Vorgaben des Gesetzgebers und steht außerdem in engem Kontext mit der Notwendigkeit einer Therapiekontrolle durch Drug Monitoring.

Das dritte Kriterium, das sich auf die Gefahr von durch den Austausch bedingten relevanten klinischen Beeinträchtigungen bezieht, stellt einen weiteren sehr wichtigen Aspekt in diesem Zusammenhang dar, der jedoch in seiner allgemeinen Fassung einer weiteren Konkretisierung bedarf.

Die Diskussion im Rahmen eines Expertentreffens zu "Kriterien für den Ausschluss von der Aut-idem Substitutionsverpflichtung – Pro und Contra" hat sich im Wesentlichen mit der Frage beschäftigt, bei welchen Indikationen, Patientengruppen oder Therapieoptionen grundsätzlich eine Gefahr von durch die Aut-idem-Substitution bedingten relevanten klinischen Beeinträchtigungen gesehen wird. Dabei wurden die nachfolgend aufgeführten Vorschläge zur Konkretisierung der Kriterien identifiziert sowie weitere Aspekte herausgearbeitet, die bei der Entscheidung über einen Ausschluss von der Substitutionsverpflichtung zu berücksichtigen sind:

- chronische Erkrankungen, die durch gleichförmige Arzneimittelwirkungen möglichst konstant therapiert werden müssen

- retardierte Arzneiformen, bei denen die galenische Form für das Erreichen gleichmäßiger Blutspiegel entscheidend ist
- Arzneimittel, die nach allgemeiner Auffassung auf Grund ihrer Komplexität nicht ausgetauscht werden sollen

Bei näherer Betrachtung des Aspektes "enge therapeutische Breite" kam der Expertenkreis zu der Auffassung, dass dieses Kriterium im Hinblick auf die Festlegung von Arzneimitteln, bei denen eine Aut-idem-Substitution ausgeschlossen werden soll, nicht ausreicht. Hierfür sind die folgenden Gründe relevant:

- **Stoffkriterium:** Die enge therapeutische Breite stellt ein Kriterium des jeweiligen Arzneistoffs dar und wird durch dessen minimale Wirkkonzentration im Blut sowie sein Nebenwirkungspotential bei Überschreitung bestimmter Maximalkonzentrationen im Blut bestimmt.
- **Therapieziel:** Bei bestimmten Indikationen beziehungsweise Krankheitsbildern kommt es, unabhängig von den Eigenschaften des jeweils eingesetzten Arzneistoffs und dessen therapeutischer Breite darauf an, Arzneistoffkonzentrationen in einem relativ engen Konzentrationsbereich zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, die für den angestrebten therapeutischen Effekt erforderlich sind. Dabei kann dieses "Konzentrationsfenster" für den einzelnen Patienten individuell sehr unterschiedlich sein. Gemeinsam ist jedoch allen Patienten, dass der Bereich schmal ist und daher jedes Unter- oder Überschreiten das Risiko eines Auftretens von relevanten klinischen Beeinträchtigungen in sich birgt.
- **Charakteristika der Darreichungsform:** Insbesondere im Zusammenhang mit den vorgenannten Aspekten (enge therapeutische Breite und Therapieziel, das eine sehr konstante Medikation erfordert) kommt der Konstanz und der biopharmazeutischen "Vergleichbarkeit" der dabei angewendeten Darreichungsformen eine ganz besondere Relevanz zu. Dies gilt in erster Linie für Retardpräparate, die durch eine gesteuerte Freisetzung dafür sorgen müssen, dass die erforderlichen konstanten Blutspiegel im therapeutischen Fenster sichergestellt werden.

Aus den vorgenannten Parametern folgt unmittelbar, dass insbesondere bei einer Kombination der Aspekte – also z.B. bei Stoffen mit enger therapeutischer Breite in Retardarzneiformen – ganz besondere Risiken bei einer Aut-idem-Substitution zu sehen sind.

### **Bewertung:**

Eine Konkretisierung des 2. Kriteriums auf chronische Krankheiten, die konstant therapiert werden müssen, sowie auf bestimmte retardierte Arzneiformen oder komplexe Arzneimittel wird als nicht sinnvoll erachtet. Der G-BA sieht es als sachgerecht an, diese Gesichtspunkte bei der Prüfung der Patientenrelevanz in Bezug auf den jeweiligen Wirkstoff einfließen zu lassen. Es kann demgegenüber nicht ausgeschlossen werden, dass ein Wirkstoff, der die vom Stellungnehmer genannten Merkmale nicht aufweist, gleichwohl von der Substitution ausgeschlossen werden sollte.

Eine indikationsbezogene Liste ist im Übrigen nicht umsetzbar und auch nicht ausreichend spezifisch. Auch ist ein Austausch retardierter Darreichungsformen nur wirkstoffbezogen zu beurteilen und nicht übergreifend auszuschließen.

Das Kriterium der engen therapeutischen Breite ist nicht das alleinige, die vom G-BA festgelegten Beurteilungskriterien gelten in ihrer Gesamtschau.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

## **9. Einwand:**

### Bewertungsunterlagen

## Prof. Blume

[...]

Die für die Entscheidungen als Grundlage verwendeten Beurteilungsunterlagen wurden von der Expertenrunde ausführlich diskutiert. Dabei wurde die Orientierung an der Fachinformation grundsätzlich als sachgerecht eingestuft, da man hier Hinweise auf die enge therapeutische Breite ebenso findet wie die Aufforderung, den Therapieerfolg beim einzelnen Patienten durch Drug Monitoring individuell zu überwachen.

Allerdings wurde auch festgestellt, dass die Informationen aus diesen Quellen vorwiegend die Eigenschaften der jeweiligen Arzneistoffe und daraus resultierende Konsequenzen betreffen, während die speziellen Charakteristika der Arzneiformen unberücksichtigt bleiben. In diesen aber können sich wirkstoffgleiche Präparate relevant unterscheiden. Dies gilt wiederum in erster Linie für die Retardarzneimittel, deren Wirkdauer evtl. deutlich abweichen kann. Die Präferenz von Erkenntnissen aus kontrollierten Studien im Hinblick auf einen Beleg von Problemen bei der generischen Substitution wurde kontrovers diskutiert. Konfirmatorische Studien mit dem Ziel, Therapieprobleme bei einer Aut-idem-Substitution aufzuzeigen, wurden als ethisch bedenklich eingestuft.

Vor diesem Hintergrund wurde die Forderung erhoben, auch Ergebnisse nichtinterventioneller Studien zu berücksichtigen, da in diesen die tatsächliche Versorgungspraxis reflektiert wird. Mit solchen Untersuchungen ließen sich mögliche Auswirkungen einer Aut-idem-Substitution bei chronisch Kranken unter Dauertherapie in der Routineversorgung aufzeigen. Insofern wäre ein solcher Studienansatz insgesamt zu präferieren.

### **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. 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.

Mögliche ethische Bedenken können im Einzelnen anhand der Stellungnahme nicht nachvollzogen werden, insbesondere mit Blick auf andere klinische Studien zur Untersuchung von Arzneimitteln.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

### **10. Einwand:**

#### Intravasal angewendete Arzneimittel

## Prof. Blume

Der in dem Dokument enthaltene Hinweis, dass diese Arzneimittel grundsätzlich bei einer Regelung nach § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V nicht berücksichtigt werden sollen, da bei ihnen "definitionsgemäß" von einer 100 %-igen Bioverfügbarkeit auszugehen ist und folglich auch keine Schwankungen der systemischen Konzentration zu erwarten seien, trifft nur für solche intravenös applizierten Präparationen zu, bei denen der Wirkstoff nicht verzögert aus der Formulierung freigesetzt oder gezielt in bestimmte Gewebe (z.B. Tumoren) verteilt wird.

Bei solchen komplexen Systemen, zu denen z.B. liposomale Präparationen gehören, wäre ein Austausch auszuschließen.

In der mündlichen Anhörung weist der Stellungnehmer ergänzend darauf hin, dass zu diesen speziellen Formulierungen zum Beispiel Doxorubicin gehöre. Durch die spezielle Darreichungsform werde ein gewisses Targeting erreicht, so dass die Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe höher sein soll als in der systemischen Konzentration. In der Freisetzung unterscheiden sich die Produkte dann, in Abhängigkeit von der Formulierung.

Doxorubicin als einfache wässrige Lösung, intravasal appliziert, habe eine sehr kurze Halbwertszeit und verschwinde aus dem Plasma innerhalb von weniger als einer Stunde. Eine Zubereitung mit pegylierten Liposomen habe eine Halbwertszeit von mehreren Tagen bis Wochen. Außerdem komme es zu einer anderen Verteilung im Organismus, wodurch man im Krebsgewebe die gewünschten höheren Konzentrationen erreiche. Ein wesentliches unerwünschtes Ereignis seien beispielsweise kardiale Nebenwirkungen, eine Kardiotoxizität, die man auf diese Art und Weise dramatisch reduziere. Hier gebe es erste generische Entwicklungen.

Hinsichtlich der Unterschiede zwischen liposomalen Wirkstoffen erläutert der Stellungnehmer, dass es zum Beispiel beim Doxorubicin zwei Originalpräparate gebe. Die Halbwertszeiten betragen bei dem einen Wochen, bei dem anderen Tage. Das liege daran, dass die einen an der Oberfläche pegyliert seien, und im anderen Fall es sich um nicht pegylierte Liposomen handele, die den Wirkstoff schneller freigeben. Auch die Verteilung sei anders.

Zu der Frage, ob alle pegylierten gleich seien, verweist der Stellungnehmer auf Biosimilars. Der Pegylierungsgrad hänge sehr von der Technologie ab. Da der Prozess von einem Unternehmen zum anderen nicht identisch sei, werden sich die Produkte dort unterscheiden. Daher seien auch die pegylierten nicht von vornherein vergleichbar. Hierzu könnten klinische Studien durchgeführt werden. Es werde bezugnehmende Zulassungen geben, sodass man aus diesen auf Äquivalenz schließen könne.

### **Bewertung:**

Dem Einwand wird insofern nachgekommen, als dass § 52 Abs. 3 wie folgt gefasst wird:

„Arzneimittel zur intravasalen Anwendung sind *im Regelfall* nicht Gegenstand einer Regelung nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V.“

Zu liposomalen Formulierungen mit dem Wirkstoff Doxorubicin besteht derzeit kein Regelungsbedarf, da keine ersetzbaren Präparate am Markt verfügbar sind.

### **11. Einwand:**

#### Standard Terms der Europäischen Arzneibuchkommission

#### Prof. Blume

Die schlichte Orientierung an diesen Definitionen für die Festlegung austauschbarer Darreichungsformen ist nicht sachgerecht, da diese keine ausreichende Differenzierung bei Arzneiformen mit zum Teil relevant unterschiedlichen biopharmazeutischen Eigenschaften vorsieht. Beispielhaft seien hier konventionelle Tabletten und OROS (**O**rale **O**smotische **S**ysteme) oder magensaftresistent überzogene monolithische Tabletten bzw. zu Tabletten komprimier-

te Multiple-unit-Formen zu nennen, die sich in dem Magen-Darm-Transit, der Freisetzung und letztlich der Wirkstoffresorption signifikant unterscheiden können und keinesfalls als "austauschbar" einzustufen sind. Die gleichen Bedenken treffen auch auf Retardtabletten mit konstanter bzw. solche mit zwei-phasiger Freisetzung zu. Auch hier ist ein Austausch therapeutisch nicht zu rechtfertigen.

**Bewertung:**

Die Verwendung von Standard Terms dient der Vereinheitlichung der Bezeichnungen der Darreichungsformen. Der G-BA prüft wirkstoffbezogen, ob sich im Hinblick auf eine Substitution auf Grundlage der Entscheidungskriterien relevante Unterschiede bei bestimmten Darreichungsformen ergeben. In diesen Fällen ist es möglich und sachgerecht, über die Bezeichnung der jeweiligen Standard Terms bei einem Wirkstoff diese Darreichungsformen von der Ersetzung auszuschließen.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

**12. Einwand:**

Wirkstoffgleichheit

Prof. Blume

Im Hinblick auf die Definition von "denselben" Wirkstoffen soll grundsätzlich nicht zwischen unterschiedlichen Salzen, Estern, Ethern, Isomeren, Mischungen von Isomeren, Komplexen oder Derivaten eines Wirkstoffs differenziert werden. Die Anwendung dieser wortgleich dem Arzneimittelgesetz (AMG) entnommenen Formulierung im Hinblick auf eine Beurteilung der Austauschbarkeit ist inakzeptabel. Das AMG regelt hier die Voraussetzungen für generische Zulassungen. Unstrittig ist dabei, dass in den meisten dieser Fälle die Voraussetzung für eine generische Zulassung, nämlich der Nachweis der Bioäquivalenz nicht erbracht werden kann. Insofern betrifft diese Formulierung nur extrem seltene Ausnahmefälle (z.B. bei unterschiedlichen Salzen). Eine allgemeine Anwendung auf die Aut-idem-Substitution ist wissenschaftlich unzulässig.

**Bewertung:**

Es erfolgt in der Anlage VII grundsätzlich keine Auflistung der einzelnen Salze, Ester, Ether etc., d.h. die Regelungen gelten für alle am Markt verfügbaren Wirkstoffmodifikationen. Sollten unterschiedliche Wirkstoffmodifikationen relevante, einer Substitution entgegenstehende Unterschiede aufweisen, wären diese potentiell von der Regelung umfasst.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

## 3.2 Einwände zum Richtlinienentwurf

### 13. Einwand:

#### ABDA

Da die Regelungen nicht die wirtschaftliche Arzneimittelversorgung betreffen, sondern die Bereiche der Arzneimitteltherapiesicherheit spricht sich die ABDA dagegen aus, §40 unter dem Titel M „Weitere Regelungen zur wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung“ führen zu lassen. Wir schlagen vor, die Regelung unter dem Titel N „Verordnung besonderer Arzneimittel“ zu führen.

Es muss sichergestellt werden, dass der Apotheker auch bei der Verordnung eines in der Substitutionsausschlussliste enthaltenen Wirkstoffs pharmazeutische Bedenken geltend machen kann. Liegen diese im Einzelfall vor, muss es ihm möglich sein, von der Abgabe des verordneten Präparates abzusehen und ein unter dem Aspekt der Arzneimitteltherapiesicherheit Geeignetes abzugeben. Um auch in diesen Fällen, um die sichere Versorgung des Patienten zu ermöglichen, spricht sich die ABDA für folgende Klarstellung aus:

*§ 40 Absatz 2 AM-RL wird um einen Satz 2 ergänzt: „Unberührt davon bleiben die Regelungen bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 17 Absatz 5 Apothekenbetriebsordnung.“*

Der Stellungnehmer trägt als Begründung in der mündlichen Anhörung ergänzend vor, dass dies vor allen Dingen die Fälle beträfe, in denen Patienten weiter versorgt werden müssen und zunehmend auf Lieferengpässe Rücksicht genommen werden müsse und der Reduktion der Mitbewerber im generischen Bereich. Es gebe Zuspitzungen, dass teilweise sehr wenige Präparate am Markt verfügbar seien und auch mit abnehmender Bedeutung die Gefahr wachse, dass Patienten nicht versorgt werden können, und jede Unterbrechung Patienten gefährden würde. Es gebe vor allen Dingen den Fall, häufig Vertretungsfall, manchmal versehentlich, dass nicht das lange eingenommene Arzneimittel verordnet werde, vor allen Dingen bei Arztwechsel, bei Urlaub, im Vertretungsfall, und da die Möglichkeit bestehen sollte, nicht das verordnete abzugeben, sondern das langfristige eingenommene Präparat.

#### **Bewertung:**

§ 129 SGB V enthält Regelungen zum Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung und betrifft damit die wirtschaftliche Arzneimittelversorgung. So dient auch die Ersetzung durch wirkstoffgleiche Arzneimittel, soweit diese nicht ausgeschlossen wird, der Abgabe preisgünstiger Arzneimittel. Insofern ist die Verortung im Abschnitt M der AM-RL sachgerecht. Abschnitt N – Verordnung besonderer Arzneimittel (Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V) wurde einschließlich der Regelungen in den §§44 bis 49 AM-RL und der Anlage XI aufgehoben, da mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung zum 1. Januar 2011 mit Streichung des §73d SGB V die Rechtsgrundlage entfallen ist.

Die Begründung des Stellungnehmers, warum in bestimmten Fällen pharmazeutische Bedenken geltend gemacht werden sollten, trägt nicht vor dem Hintergrund, dass bei den in Teil B aufgenommenen Wirkstoffen mit Blick auf die Beurteilungskriterien aufgrund relevanter klinischer Beeinträchtigungen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist.

Nach § 11 Abs. 2 AM-RL kann die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt Arzneimittel nach Handelsnamen oder Wirkstoffnamen (generische Bezeichnung) verordnen. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt

nach Handelsnamen verordnet, wenn die Abgabe eines konkreten – allenfalls austauschbaren – Fertigarzneimittels therapeutisch für erforderlich gehalten wird. Die Aufnahme eines Wirkstoffes in Teil B der AM-RL bewirkt in diesem Zusammenhang allein, dass ein anderes als das verordnete Arzneimittel nicht – auch nicht über die Austauschregelung des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V ohne vorherige Rücksprache mit der verordnenden Ärztin oder dem verordnenden Arzt abgegeben werden darf. Damit entfaltet die Aufnahme eines Wirkstoffes in Teil B Rechtswirkungen vergleichbar des Ausschlusses der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel durch die verordnende Ärztin oder den verordnenden Arzt, allerdings generell bezogen auf Verordnungen von Arzneimitteln mit diesem Wirkstoff.

Im Generellen ist bei einer Verordnung eines konkreten Präparates daher auch davon auszugehen, dass dieses auch abzugeben ist. Ausnahmen sind nur vorgesehen bei unklaren Verordnungen. Enthält eine Verschreibung einen für den Abgebenden erkennbaren Irrtum, ist sie nicht lesbar oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht abgegeben werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist (§ 17 Abs. 5 ApBetrO). Dies wird auch durch eine entsprechende Regelung in § 40 Abs. 3 Satz 2 klargestellt.

Um unklare Verordnungen zu vermeiden, ergibt sich eine sinnvolle Umsetzung der Regelung in Teil B der AM-RL durch die verordnende Ärztin oder den verordnenden Arzt in Form einer Verordnung nach Handelsnamen.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

### 3.3 Einwände zu den vorgeschlagenen Wirkstoffen in Anlage VII Teil B

#### 3.3.1 Herzglykoside

##### 14. Einwand:

Gründe für die Nichtaufnahme der Herzglykoside Digoxin,  $\beta$ -Acetyldigoxin und Digitoxin (Digitalis-Präparate) auf die Substitutionsausschlussliste (Anlage VII, Teil B)

##### ABDA

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (55) beschreiben Digoxin (Digitoxin ist laut ESC nicht hinreichend in randomisierten, klinischen Studien bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht, um es zu empfehlen) als Mittel der ferneren Wahl. [...] Auch bei chronischer Herzinsuffizienz und (persistierendem/permanentem) tachyarrhythmischem Vorhofflimmern sind Herzglykoside (Digoxin; Digitoxin ist auch in dieser Indikation nicht hinreichend untersucht) nur Mittel der 2. Wahl. [...]

Die Verordnungshäufigkeit von Herzglykosiden (Digitalispräparaten) ist seit mehr als 10 Jahren stark rückläufig: Wurden im Jahr 2000 noch 367,1 Mio. definierte Tagesdosen (DDD) zu Lasten der GKV verordnet (AVR 2001), waren dies im Jahr 2012 nur noch 134,4 Mio. DDD (AVR 2013); ein Rückgang um 232,7 Mio. DDD (über 63 %)(56). Im Vergleich zum AVR 2012 (Verordnungszahlen für 2011) sanken die verordneten Tagesdosen (DDD) um 6,8 %.[...] Im Handel befinden sich auch nur noch sehr wenige Präparate (Juni 2014):[...]

Digoxin/Digitoxin sind nach Auswertungen des DAPI weder bei der Anzahl der Aut-ident-Kreuzen noch bei pharmazeutischen Bedenken auffällig.

Wegen der geringen therapeutischen Breite von ( $\beta$ -Acetyl-)Digoxin/Digitoxin ist eine sorgfältig überwachte Einstellung auf die individuelle therapeutische Dosis notwendig. Die Höhe der individuellen Dosierung hängt vom Glykosidbedarf sowie von der Eliminationsgeschwindigkeit ab. Es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede der Glykosidempfindlichkeit. Eine regelmäßige Kontrolle des klinischen Bildes (v. a. Symptome, EKG, Nebenwirkungen, Intoxikationszeichen) bei gleichzeitigem Monitoring der Serumkonzentration ist – unabhängig von einem Austausch - zu empfehlen (57,58,59,60).

Eine enge therapeutische Breite *per se* und ohne weitere Hinweise bzw. Evidenz für generelle Risiken durch eine Substitution ist also – wie auch oben ausgeführt – kein hinreichendes Aufnahmekriterium. Herzglykoside sind mit oder ohne Substitution eine problematische Arzneistoffgruppe. Für eine durch eine Substitution bedingte zusätzliche Patientengefährdung liegt u. W. keine Evidenz vor. Aus diesen Gründen befürwortet die ABDA eine Aufnahme der drei Herzglykoside in die Anlage VII Teil B nicht.

##### **Bewertung:**

Der Stellenwert in der Therapie oder die Verordnungshäufigkeit sind kein Prüfkriterium für die Aufnahme von Wirkstoffe in Anlage VII Teil B. Die Herzglykoside besitzen eine enge therapeutische Breite sowie Vorgaben für ein Drug Monitoring. Infolge der Ersetzung können relevante klinische Beeinträchtigungen wie Herzrhythmusstörungen auftreten.

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.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

### 3.3.2 Schilddrüsenhormone

#### 15. Einwand:

##### Levothyroxin

##### Berlin-Chemie

In Deutschland sind verschiedene L-Thyroxin-haltige Präparate im Verkehr, die als Original oder über ein bezugnehmendes Verfahren zugelassen sind. Originale sind die unabhängig voneinander entwickelten und zugelassenen Präparate L-Thyroxin Henning<sup>®</sup> (Sanofi) und Euthyrox<sup>®</sup> (Merck). Wir haben keine wissenschaftlichen Belege dafür gefunden, dass die beiden Originale bioäquivalent sind. Alle anderen Zulassungen beziehen sich auf eines dieser beiden Produkte. Aus diesem Grund kann für Arzneimittel, die mit Bezug auf L-Thyroxin Henning<sup>®</sup> zugelassen wurden, keine Bioäquivalenz mit Präparaten angenommen werden, bei denen Euthyrox<sup>®</sup> als Referenz diente.

[...]

Der Wirkstoff L-Thyroxin verfügt über eine sehr geringe therapeutische Breite, die eine Dosierung in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsbild und Schweregrad im Mikrogrammbereich erfordert. Die individuelle Tagesdosis sollte durch labordiagnostische und klinische Untersuchungen ermittelt werden. Schon geringe Dosischwankungen oder auch eine zu schnelle Dosissteigerung zu Beginn der Therapie können zu Über- oder Unterdosierungsercheinungen führen. Dies spiegelt sich auch in den Produktinformationen (u. a. in den Abschnitten zu Gegenanzeigen, Dosierung, Nebenwirkungen) wider [7-9]. Eine Überdosierung kann zu hyperthyreoten Symptomen, wie z. B. erhöhter Herzfrequenz, Vorhofflimmern oder supraventrikulärer ektopischer Aktivität, führen [10-12]. Es konnte gezeigt werden, dass dies mit einer erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert ist und dass es zu einem erhöhten Auftreten von z. B. Schlaganfällen und kongestiver Herzinsuffizienz kommen kann [10]. Auch Unterdosierungen sind als problematisch anzusehen: So ist es z. B. bei der Suppressions-therapie bei Schilddrüsenkarzinom wichtig, dass der TSH-Spiegel zwischen 0,1 – 0,5 mU/l liegt [6], da zu hohe TSH-Spiegel das Tumorwachstum und somit die Rezidivbildung begünstigen können [12]. Auch eine Hypothyreose ist mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und Sterblichkeit assoziiert [11].

[...]

In einer Erhebung mehrerer US-amerikanischer, endokrinologischer Fachgesellschaften zu unerwünschten Ereignissen (UE) unter Levothyroxin-Therapie konnte gezeigt werden, dass der Wechsel von Originalpräparat zu bioäquivalentem Generikum mit dem Auftreten unerwünschter Ereignisse einhergehen kann: Von 335 gemeldeten UE (sowohl thyreotoxische als auch hypothyreotische Symptome) waren 199 nicht durch mangelnde Compliance, Interaktion mit anderen Arzneimitteln oder andere zugrunde liegende Erkrankungen begründbar. Es zeigte sich, dass in ca. 89% der 199 Fälle ein Wechsel vom Originalpräparat auf das Generikum stattgefunden hat. In 54% der 199 Fälle traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, wie beispielsweise Rezidivbildung bei Schilddrüsenkarzinom (2). [13]

Die bisherigen Erfahrungen mit dem Substitutionsgebot zeigen, dass im Zuge von Rabattverträgen und Ausschreibungen mehrheitlich generische Verordnungen durch andere Generika

ausgetauscht werden. Dies ist auch der Fall, wenn der verordnende Arzt weiterhin das entsprechende Original verordnet. Ob zwei Präparate bioäquivalent sind, ist aus der gängigen Apotheken-Software nicht ersichtlich, und es bestehen bezüglich der Bio-verfügbarkeit zum Teil deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Präparaten [3].[...]

Eine Reihe von pharmakologischen und klinischen Gründen sprechen gegen die Substitution von L-Thyroxin-haltigen Präparaten. Im Sinne einer wirksamen und vor allem sicheren Behandlung sollte die Substitution unterbleiben.

### **Bewertung:**

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

### **16. Einwand:**

#### Sanofi-Aventis

[...]

Die Beurteilungskriterien treffen auf Levothyroxin-Na und die fixe Kombination Levothyroxin-Na + Kaliumiodid zu:

Levothyroxin gilt als Substanz mit problematischer Bioverfügbarkeit (1,2) und muss darüber hinaus als stoffwechselaktives Hormon sehr exakt dosiert werden. Hinzu kommt, dass der Wirkstoff in µg-Mengen dosiert wird und damit etwa um den Faktor 100 niedriger als viele andere Wirkstoffe. Das führt dazu, dass im Produktionsprozess besonders hohe Anforderungen an die Homogenität der Wirkstoffverteilung in der Tablette zu stellen sind.

Da Schwankungen im Wirkstoffgehalt besonders beim Wechsel von Präparaten zu Problemen führen können, gibt es seit langem die Empfehlung, Schilddrüsenhormone generell nicht unkontrolliert auszutauschen (beim Arzt und Apotheker) (3,4,5). [...] Die Aut-idem Quote für verschreibungspflichtige Arzneimittel bei der Abrechnung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung lag für die Schilddrüsenprodukte L-Thyroxin Henning® und Thyronajod® Henning in den ersten 4 Quartalen 2013 i. M. bei ca. 51,5 % bzw. 42,6 %.[...]

Levothyroxin ist auf der Liste der Food and Drug Administration (FDA) von 1988 zu den „NTI (narrow therapeutic index) drugs“ aufgeführt (Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite) (7). [...] In Deutschland erfolgte im Bundesanzeiger von 1995 die erste Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dass Hormone als Substanzen mit problematischer Bioverfügbarkeit einzustufen seien (9). Diese Aussage findet sich ebenfalls im Bundesanzeiger von 1998 (10). Auch die Daten, die heute vorliegen, sprechen gegen eine Austauschbarkeit von unterschiedlichen Levothyroxinpräparaten: In einer aktuellen Stellungnahme von James V. Hennessey aus dem Jahr 2013 kommt dieser zu dem Schluss, dass - bis bessere Daten zur Verfügung ständen - Patienten empfohlen werden sollte, ihr Levothyroxinpräparat nicht austauschen zu lassen, und bei erfolgtem Präparatwechsel die Messung der TSH-Spiegel und eine Dosisanpassung notwendig seien (11). Auch das „arznei-telegramm® 2013; Jg. 44, Nr.6“ kommt nach Betrachtung der bis heute zur Verfügung stehenden Daten zu dem Schluss, dass bei gut auf ein Levothyroxinpräparat eingestellten Patienten das Produkt nicht gewechselt werden sollte (12).

[...] Bei jeder Neueinstellung oder Umstellung muss wegen der problematischen Bioverfügbarkeit und der fehlenden Bioäquivalenz zwischen verschiedenen Zubereitungen der TSH-Wert als wichtigster Schilddrüsenfunktionsparameter neu ermittelt werden. Die Umstellung ist wegen der extrem langen Halbwertszeit von Levothyroxin (sieben Tage) langwierig und

bedingt eine erneute Dosisfindung inklusive Blutabnahmen zur TSH-Bestimmung. Gemäß Fachinformation heißt es unter Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: „Ist ein Behandlungsschema einmal festgelegt, sollte die Umstellung auf ein anderes schilddrüsenhormonhaltiges Arzneimittel nur unter Überwachung der labordiagnostischen und klinischen Parameter erfolgen.“

Aus den oben aufgeführten Gründen ist aus Sicht von sanofi die Aufnahme des Wirkstoffs Levothyroxin-Na und der fixen Kombination Levothyroxin-Na + Kaliumiodid in die Anlage VII Teil B essentiell.

#### **Bewertung:**

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

#### **17. Einwand:**

##### Levothyroxin-Natrium und Kombinationen – alle Darreichungsformen

##### ABDA

Levothyroxin zählt ebenfalls zu den Arzneistoffen mit den häufigsten pharmazeutischen Bedenken. Auch die Häufigkeit, mit der Ärzte bei diesem Wirkstoff Aut idem-Kreuze setzen, liegt mehr als 2,2-fach über dem Gesamtdurchschnitt bezogen auf alle Verordnungen. Außerdem wird Levothyroxin vielfach als Mittel mit enger therapeutischer Breite eingestuft, wenn auch nicht im Sinne akuter Toxizität (LD50/ED50 bzw. LD5/ED95). Geringe Dosisänderungen können jedoch zu relevanten klinischen Konsequenzen führen. Insgesamt gibt es in Deutschland zu wenig – nachvollziehbare - vergleichende Bioäquivalenz- und Qualitätsdaten zu Levothyroxin-Präparaten (21). Allerdings gibt es aus einzelnen Studien durchaus Hinweise auf fehlende Bioäquivalenz einzelner Präparate (22,23). Hinweise auf Laborwertkontrollen nach einem Präparatwechsel finden sich explizit in den Fachinformationen nahezu aller Hersteller. Dies gilt sowohl für Levothyroxin Mono- als auch Kombinationspräparate.

Vor allem in den USA findet eine intensive Diskussion um den Austausch von Präparaten statt, die von der FDA als bioäquivalent angesehen werden (24,25). Die drei großen endokrinologischen US-Fachverbände von Levothyroxin verordnenden Ärzten empfehlen, Patienten zu ermutigen, eine Substitution durch die Apotheke abzulehnen und auf einer Beibehaltung des bisherigen Präparates zu bestehen oder alternativ Patienten zu sensibilisieren, im Falle eines Präparate-Austauschs eine TSH-Serum-Bestimmung und ggf. eine Neueinstellung der Levothyroxin-Dosis einzufordern(26). Auch deutsche Experten raten dazu, bereits eingestellte Patienten auf ihrem Präparat zu belassen (27). In Dänemark war Levothyroxin-Natrium lange der Wirkstoff mit den meisten gemeldeten unerwünschten Ereignissen(28). Als Folge dessen, wurde ein Aut idem-Austausch von Levothyroxin-haltigen Präparaten 2011 gänzlich untersagt. [...] In einer Studie aus den USA ergaben sich bei 177 von 198 Einzelberichten unerwünschte Ereignisse, die unmittelbar mit dem Wechsel des Levothyroxin-Präparates im Sinne von Aut idem assoziiert waren. Davon waren 54 Ereignisse schwerwiegender Natur (3). [...]

#### **Bewertung:**

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

#### **18. Einwand:**

## Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Eine exakte Schilddrüsenhormoneinstellung mit stabilen Schilddrüsenhormonkonzentrationen ist für Patienten mit Substitutionspflicht für Schilddrüsenhormone von hoher gesundheitlicher Bedeutung (1). Von der gewünschten Schilddrüsenhormoneinstellung abweichende Werte führen zu objektiv messbaren und subjektiv vom Patienten bemerkbaren Veränderungen (2). Bei falsch zu hoher Dosierung kann es sogar zur Auslösung gefährlicher Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) kommen. In der Nachsorge von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist eine leitliniengerechte exakte Einstellung des TSH-Wertes abhängig von Schilddrüsenhormonpräparaten mit hoher Genauigkeit der Wirkstoffmenge (3). Eine Strumatherapie mit mäßiger Suppression des TSH-Wertes kann nur gelingen, wenn die tägliche Einnahme der Schilddrüsenhormondosis der Patienten gleichbleibend ist. Feinabstimmungen der Schilddrüsenhormontherapie schließt Dosisabstufungen von 12,5 µg Levothyroxin ein (4). Die Bioäquivalenz eines Medikamentes wird definiert mit einem unteren Grenzwert von 80 % und einem oberen zulässigen Wert von 125 % einer definierten Inhaltsmenge. Die Erfahrung aus Klinik und Praxis zeigt, dass ein Präparatewechsel die Schilddrüsenhormoneinstellung – erkenntlich überwiegend an den TSH-Werten – erheblich verändern kann (5). Die gesetzlich zulässige Schwankungsbreite der Wirkstoffmenge überschreitet deutlich die teilweise notwendigen Dosisanpassungsstärken von Levothyroxin. Unterschiedliche Levothyroxinpräparate weisen sehr unterschiedliche Resorptionsraten auf (6). Bei Präparatewechseln ist daher häufig eine Dosisanpassung notwendig, um eine Patientengefährdung zu vermeiden.

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie rät von einem Wechsel von Schilddrüsenhormonpräparaten ab und empfiehlt eine Aufnahme von Levothyroxin und von Kombinationspräparaten aus Levothyroxin und Jod in die Liste der Medikamente, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist.

### **Bewertung:**

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

### **19. Einwand:**

#### Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

[...]

Eine möglichst zuverlässige Schilddrüsenhormoneinstellung ist von eminenter Wichtigkeit für den Patienten. Für die Prognose ist entscheidend, dass mit der einmal gewählten Levothyroxon-Dosierung TSH-Werte in einem genau definierten Zielbereich erreicht werden.

Die Bioäquivalenztestung verschiedener Levothyroxinpräparate hat diverse Limitationen, da die Tests an gesunden Probanden (nicht Patienten) in kleinem Stichprobenumfang mit supra-physiologischen Dosierungen durchgeführt werden. Zielgröße ist hierbei nicht das TSH, sondern das Gesamt-T4, wobei Unterschiede von 12,5 Prozent in Bioäquivalenztestungen nicht zu erfassen waren. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit wirken sich linear auf die Gesamt-T4-Konzentration im Serum, aber exponentiell auf den TSH-Spiegel aus. Infolge langer Nahrungskarenz vor und nach Levothyroxin-Testgabe sowie standardisierter Mahlzeiten bleiben mögliche Unterschiede in der Bioverfügbarkeit durch eine verzögerte Löslichkeit und Resorption unentdeckt. Demgemäß kann bei einem eventuellen Wechsel des Präparats der TSH-Zielbereich verfehlt werden und die Effektivität der Therapie gefährdet sein.[...]

Zusammenfassend ist ein unkontrollierter Wechsel des Präparats während der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen mit Levothyroxin aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite und der oft resultierenden Verunsicherung von Patienten und Behandlern als äußerst problematisch anzusehen.

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin spricht sich dafür aus, Schilddrüsenhormone (inkl. Kombinationspräparate bestehend aus Levothyroxin und Jod) in die Liste der Medikamente aufzunehmen, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist.

**Bewertung:**

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

### 3.4 Einwände zu den weiteren Therapiefeldern (vgl. Tragende Gründe vom 13.05.2014)

#### 3.4.1 Immunsuppressiva

##### 20. Einwand:

###### Tacrolimus

###### Astellas Pharma

[...]

Astellas beantragt, Tacrolimus in den Darreichungsformen Hartkapseln und Hartkapseln, retardiert, bereits in der 1. Tranche in Teil B der Anlage VII der AM-RL aufzunehmen. Dies erscheint auch aus Gründen der Gleichbehandlung mit dem eng verwandten Wirkstoff Ciclosporin, der über den analogen Wirkmechanismus (Calcineurininhibition) verfügt und bei dem das Erfülltsein der definierten Kriterien bereits abschließend geprüft und bestätigt wurde, als gerechtfertigt.

[...]

Zu niedrige Blutspiegel können zu Transplantatabstoßung bis hin zum Organverlust und damit im schlimmsten Fall zum Tod des Patienten führen. Zu hohe Blutspiegel können für den Patienten akut und chronisch toxisch (z.B. Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Malignitäten) sein. Die inhaltliche und zeitliche Gleichbehandlung von Tacrolimus mit Ciclosporin ist deswegen ein Beitrag zur Risikominderung in der Transplantationsnachsorge.

[...]

Nach klinischen Erfahrungswerten liegen suffiziente und nebenwirkungsarme Spiegel in der Erhaltungstherapie im Bereich von 5-10 ng/mL (Pohanka et al., 2010). Dabei gibt es eine hohe inter-individuelle Variabilität. Identische Dosierungen führen bei unterschiedlichen Patienten zu unterschiedlich hohen Wirkspiegeln (Astellas Pharma GmbH, 2013a; Astellas Pharma GmbH, 2013b). Es bedarf somit großer ärztlicher Kunst, einen Patienten adäquat einzustellen.

Aus diesem Grund ist es erforderlich, Blutspiegel regelmäßig zu bestimmen und gegebenenfalls die Dosierung anzupassen. Der Tacrolimus-Talspiegel ( $c_{\min}$ ) ist dabei ein praktikabler Surrogatparameter für die Exposition („Area under the curve“, AUC), die Wirkung und unerwünschte Wirkungen determiniert (Undre et al., 1999). Die Korrelation (Koeffizient und Steigung der Regressionsgeraden) zwischen gemessenen Blutspiegeln und Exposition wurde in Pharmakokinetikstudien für die Originalprodukte Prograf® und Advagraf® an transplantierten Patienten validiert (Alloway et al., 2005; Florman et al., 2005), so dass bei diesen Produkten aus  $c_{\min}$  eine bestimmte AUC abgeleitet werden kann. Für generische Produkte fehlen solche Untersuchungen. Zwar gibt es eine Bioäquivalenzstudie, in der das Original mit einem Generikum bei nierentransplantierten Patienten über einen Zeitraum von 28 Tagen verglichen wurde (Alloway et al., 2012). In dieser Publikation werden allerdings nur die Korrelationskoeffizienten zwischen  $c_{\min}$  und AUC dargestellt. Es fehlen die Regressionsgeraden (Steigung), die für die Übertragbarkeit des Spiegelmonitoring-Konzeptes entscheidend sind. Bei ungleicher Steigung der Geraden würde der Spiegel mit einer anderen AUC korrelieren. Es bleibt somit unklar, ob ein numerisch gleicher  $c_{\min}$  für verschiedene Produkte ein Indikator für dieselbe AUC ist.

Des Weiteren wurde auch die Bioäquivalenz der Generika jeweils nur zum Originalprodukt, aber nicht untereinander gezeigt. Es ist also unbekannt, ob Generika untereinander bioäqui-

valent sind, was eine Minimalvoraussetzung für die gegenseitige Substitution solcher Produkte wäre. In Deutschland befinden sich derzeit sieben generische Tacrolimuspräparate im Handel, die die Kriterien nach § 129 Abs. 1 SGB V erfüllen und somit als formal austauschbar gelten. Darüber hinaus existieren (semi)exklusive Rabattverträge zu einigen dieser Produkte, was die Dringlichkeit für die Aufnahme des Wirkstoffes in den relevanten Darreichungsformen in Teil B von Anlage VII der AM-RL unterstreicht.

[...]

1. *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).*

[...]

Die ‚European Medicines Agency‘ (EMA) hat Tacrolimus als einem von ganz wenigen Wirkstoffen den Status eines „NTID“ (narrow therapeutic index drug) sogar formal zuerkannt (EMA, 2010; EMA, 2014). Infolgedessen verwundert es nicht, dass bereits mehrere nationale europäische Zulassungsbehörden Substitutionsverbote für Tacrolimus erlassen haben (Spanien: Agency Espanola de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS); Dänemark: Danish Health and Medicines Authority, 2011; UK: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), 2012a; Norwegen: Norwegian Medicines Agency, 2012). Der MHRA in UK lagen offensichtlich auch Berichte über klinische Ereignisse vor, denn sie begründet ihr Substitutionsverbot wie folgt: *„The growing number of oral tacrolimus products available on the market increases the potential for inadvertent switching between products, which has been associated with reports of toxicity and graft rejection.“* (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), 2012b).

Bereits 1996 hatten Kershner & Fitzsimmons eine signifikante Korrelation zwischen niedrigen Tacrolimus-Blutspiegeln mit Abstoßungsepisoden ( $p=0,02$ ) sowie zwischen hohen Spiegeln und Toxizitäten bzw. erhöhten Kreatinin-Werten ( $p=0,01$ ) bei nierentransplantierten Patienten ( $n=92$ ) nachgewiesen (Kershner & Fitzsimmons, 1996). In einer neuen Studie mit 493 *de novo* Lebertransplantierten (Rodríguez-Perálvarez et al., 2013) wurde gezeigt, dass bei initialen Spiegel  $<7$  ng/mL die Abstoßungsinzidenz deutlich zunimmt. Ein Spiegelbereich von  $<7$  ng/mL ( $p=0,008$ ) sowie 10- 15 ng/mL ( $p=0,016$ ) war außerdem im Vergleich zu einem Spiegelbereich von 7-10 ng/mL mit einem signifikant höheren Transplantatverlust im Langzeitverlauf assoziiert. Bei Spiegeln  $>20$  ng/mL, die innerhalb von 15 Tagen nach der Transplantation aufgetreten waren, erhöhte sich sogar die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, Infektionen oder Malignitäten im späteren Verlauf signifikant.

Auch Kuypers et al. (2004) hatten einen Zusammenhang zwischen Blutspiegel und Abstoßungsreaktionen gefunden. Die Studie war prospektiv mit 100 nierentransplantierten Patienten über ein Jahr durchgeführt worden. Es wurde gezeigt, dass die minimale Tacrolimus-Exposition (AUC) in einem Kombinationsregimen mit Mycophenolsäure initial mehr als 150 ng.h/mL betragen muss, um das Abstoßungsrisiko so klein wie möglich zu halten. Bei Spiegeln über 150 ng.h/mL wurde eine Rate von 7,7% beobachtet. Hingegen erfolgte bei 26,3% der Patienten, die lediglich einen Wirkstoffspiegel unter 150 ng.h/mL erreicht hatten, eine Abstoßung. Des Weiteren wurde belegt, dass optimale und beginnende toxische AUC sehr eng zusammenliegen.

Die Bedeutung des Tacrolimus-Blutspiegels als Prädiktor für akute Abstoßungsreaktionen wurde auch von Israni et al. (2013) bestätigt. Bei 1930 nierentransplantierten Patienten zeigte sich, dass in den ersten 6 Monaten nach Transplantation eine Reduktion der Spiegel um 1 ng/mL das Risiko für Abstoßungen signifikant um 7,2% erhöht (95% CI: 1,01, 1,14;  $p=0,03$ ). Wird nur der Zeitraum 3-6 Monate nach Transplantation betrachtet, war das Risiko für Abstoßungen zusätzlich um 23% erhöht, wenn die Spiegel um 1 ng/mL gesenkt wurden ( $p=0,008$ ).

Ein Zusammenhang zwischen akuten Abstoßungsreaktionen und erhöhter Mortalitätsrate wurde nachgewiesen (Kuo et al., 2010; Rodríguez-Perálvarez et al., 2013). Es handelt sich bei Abstoßungen also keinesfalls nur um ein transientes klinisches Phänomen, das bei adäquater Behandlung folgenlos bleibt. Abstoßungsreaktionen sind sehr schwerwiegende uner-

wünschte Ereignisse, die den Therapieerfolg insgesamt gefährden und das Gesamtüberleben der Patienten verkürzen. Wie dargelegt können Abstoßungsreaktionen durch zu niedrige Wirkstoffspiegel induziert werden.

[...]

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

[...]

Wirkstoffspiegel außerhalb des therapeutischen Fensters sind valide Prädiktoren für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen, welche ihrerseits das Gesamtüberleben beeinträchtigen können, oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Es gibt keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme, dies würde nur auf Einzelfälle zutreffen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass das gesamte Patientenkollektiv davon betroffen ist.

Aus ethischen Gründen verbieten sich Studien, bei denen Patienten dosisäquivalent von einem Präparat auf ein wirkstoffgleiches anderes umgestellt werden und dann abgewartet wird, ob bei den Umgestellten Abstoßung oder Toxizitäten auftreten. Es müsste Blutspiegel adaptiert umgestellt und im Falle von Blutspiegelveränderungen die Dosierung angepasst werden - so schreibt es die Fachinformation im Interesse der Arzneimittelsicherheit zwingend vor.

Momper et al. (2011) konnten allerdings retrospektiv die Daten von 103 Patienten (48 Leber- und 55 Nierentransplantierten, bei denen die Transplantation mindestens 6 Monate zurücklag) auswerten, die von Prograf auf ein generisches Präparat umgestellt worden waren. Spiegelmessungen lagen für den Zeitraum von 14 Tagen bis zu 90 Tagen nach erfolgter Umstellung vor. In Subgruppen von jeweils 30 Patienten (Niere, Leber) wurden die prozentualen Spiegeländerungen nach Umstellung ermittelt. Bei 40% der nierentransplantierten Patienten und bei 33% der lebertransplantierten Patienten hatte sich der Spiegel um mindestens 25% verändert. Da es sich um Patienten in der Langzeitnachsorge handelte, waren die Spiegel im unteren Bereich eingestellt (Niere: 5-7 ng/mL, Leber: 6-8 ng/mL), so dass die Spiegeländerung von mehr als 25% als klinisch relevant anzusehen ist. Bei 43 der 103 Patienten wurden Dosisanpassungen vorgenommen (sowohl Erhöhung als auch Reduktion), um klinischen Konsequenzen vorzubeugen. Die Autoren betonen, dass aus diesem Grund niemals unkontrolliert umgestellt werden dürfe. Dieselbe Schlussfolgerung wird auch von den Autoren gezogen, die einer kontrollierten Umstellung von Original auf Generikum ansonsten aufgeschlossen gegenüberstehen (McDevitt-Potter et al., 2011; Spence et al., 2012).

Dass es sich bei Spiegeländerungen nicht nur um ein hypothetisches Risiko handelt und sie selbst bei kleinen Kollektiven sofort klinische Konsequenzen nach sich ziehen können, zeigt auch der Erfahrungsbericht von Abdulnour et al. (2010). Vier Kinder hatten versehentlich ein Generikum an Stelle von Prograf® erhalten. Ein Kind erlitt eine durch eine Biopsie bestätigte Abstoßungsreaktion. Ein weiteres zeigte eine signifikante Veränderung des Wirkstoffspiegels im Blut.

[...]

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.*



Es ist evident, dass auch dieses Kriterium von Tacrolimus erfüllt wird. Exemplarisch wird die Fachinformation des Originalproduktes Prograf herangezogen (Astellas Pharma GmbH, 2013a). Dort heißt es unter 4.2 ‚Dosierung, Art und Dauer der Anwendung‘:

*„Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen **oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.**“*

Das bedeutet auch, dass eine unkontrollierte Substitution durch den Apotheker fachinformationswidrig wäre.

[...]

Die Fachinformation führt ferner aus:

*„Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition von Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten stets die selbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Folge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung, muss eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.“* (Fachinformation Prograf®, sub 4.2: Astellas Pharma GmbH, 2013a)

„Die selbe Tacrolimus-Formulierung“ wird von interessierter Seite auch in dem Sinne interpretiert, dass hiermit lediglich eine Unterscheidung zwischen der unretardierten und retardierten Form vorgenommen werden soll. Das ist nicht der Fall. Auch der Austausch unretardierter Formen untereinander (z.B. durch den Apotheker) ist damit umfasst. Diese Auslegung stützt sich auf die Gebrauchsinformation, in der dieser Passus unter 3. ‚WIE IST PROGRAF® EINZUNEHMEN?‘ wie folgt formuliert ist:

*„Stellen Sie sicher, dass Sie immer das selbe Tacrolimus Arzneimittel erhalten, wenn Sie Ihr Rezept einlösen, es sei denn Ihr Facharzt hat ausdrücklich einem Wechsel des Tacrolimus Präparates zugestimmt.“* (Gebrauchsinformation Prograf®, Astellas Pharma GmbH, 2013c).

„Dasselbe Tacrolimus Arzneimittel“ drückt semantisch die Präparateidentität und nicht die Identität der Darreichungsform aus. Nur diese Interpretation kann die Zulassungsbehörde also im Sinn gehabt haben, als sie die Aufnahme des zitierten Abschnittes in die Fachinformation angeordnet hatte.

Während z.B. Ciclosporin auch für Indikationen zugelassen ist, bei denen eine Substitution als relativ unkritisch betrachtet werden kann (z.B. Psoriasis) (Novartis Pharma GmbH, 2011), ist orales Tacrolimus ausschließlich zur Prophylaxe oder Behandlung der Transplantatabstoßung nach Organtransplantation zugelassen. Eine unkontrollierte Umstellung kann hier in jedem Fall fatale Konsequenzen nach sich ziehen. Insbesondere gilt es auch zu verhindern, dass Patienten mehrfach in kurzen Zeitabständen ohne medizinische Notwendigkeit unkontrolliert auf andere Präparate umgestellt werden, je nachdem, mit welchem Anbieter ihre Krankenkasse gerade einen Rabattvertrag geschlossen hat. Deshalb fordert nicht nur die Fachinformation, sondern auch die relevanten Fachgesellschaften, diese unbedingt zu verhindern.

So hat die ‚Deutsche Transplantations-Gesellschaft‘ (DTG) bereits im Juli 2010 in einem Rundschreiben darauf hingewiesen, dass dosiskritische Wirkstoffe wie Ciclosporin und Tacrolimus nicht unkontrolliert bei transplantierten Patienten ausgetauscht werden sollen und unkontrollierte Substitutionen in der Apotheke zu vermeiden sind (DTG, 2010).

Die 'European Society for Organ Transplantation' (ESOT) schreibt in einer Empfehlung ihres ‚Advisory Committees‘:

*“Switching between the brand name drug and a generic formulation, and also between different generic formulations should be initiated only by the transplant physician (in this report with this term we refer to a practitioner specialized in transplantation medicine, either a transplant physician or a transplant surgeon).*

*Each switch needs to be followed closely to assure that the correct therapeutic window is established.” (van Gelder, 2011, S. 1137)*

[...]

Bei der Ausübung des dem G-BA zustehenden Normsetzungsermessens ist der allgemeine Gleichheitsgrundsatz zu beachten, der eine Differenzierung zwischen den Calcineurininhibitoren nur zulässt, wenn dies sachangemessen begründet werden kann. Wie gezeigt, gibt es aber keine Gründe, eine Substitution von Tacrolimus als eher vertretbar anzusehen als eine solche von Ciclosporin. Im Gegenteil, wie dargelegt ist Ciclosporin auch für Indikationen zugelassen, bei denen eine Substitution als relativ unkritisch betrachtet werden kann (s.o.), während orales Tacrolimus ausschließlich zur Prophylaxe oder Behandlung der Transplantatabstoßung nach Organtransplantation zugelassen ist. Selbst wenn im Rahmen der 1. Tranche also nur ein Calcineurininhibitor aufgenommen werden könnte – wofür kein Grund ersichtlich ist –, müsste dies Tacrolimus sein.

#### **Bewertung:**

Dem Einwand wird nachgegeben und Tacrolimus in Teil B der Anlage VII aufgenommen.

### **21. Einwand**

#### Immunsuppressiva nach Transplantation (Ciclosporin, Tacrolimus und Mycophenolsäure)

##### ABDA

[...] Häufig wird eine Kombination mehrerer immunsuppressiver Wirkstoffe verwendet, wobei die Dosis immer wieder auf das individuelle Risiko des Patienten abgestimmt und bei Bedarf engmaschig kontrolliert wird, da schon geringe Schwankungen des Plasma-/Gewebspiegels dramatische Folgen haben können. Mehrere nationale Behörden zählen daher Immunsuppressiva wie Ciclosporin und Tacrolimus zu den Critical-Dose Drugs bzw. Narrow Therapeutic Range/Index Drugs (NTRD/NTID) (31) und raten zu besonderer Vorsicht beim Austausch (32). In Dänemark wurde die Substitution von Ciclosporin und Tacrolimus 2010 verboten. Die European Society of Organ Transplantation weist in ihren 2011 veröffentlichten Empfehlungen darauf hin, dass die Verordnung von Immunsuppressiva-Generika nicht grundsätzlich problematisch sei, wohl aber der (wiederholte) Wechsel des Präparats. Sowohl der Wechsel von einem Originalpräparat zum Generikum als auch von einem Generikum zum anderen sollten daher ausschließlich von einem transplantationsmedizinisch qualifizierten Arzt veranlasst werden, der sicherstellt, dass der richtige Plasmaspiegelbereich erhalten bleibt. Wiederholte Präparatewechsel sollen vermieden werden, und eine weitere Forschung zu den Vorteilen und Risiken der generischen Substitution wurde angeregt (33). Zusätzliche Plasmaspiegelschwankungen können sich ergeben, da z. B. Ciclosporin und Tacrolimus, über das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt werden, das wiederum von vielen anderen Medikamenten beeinflusst wird (34). Patienten, die Immunsuppressiva erhalten, müssen über lange Zeiträume feste Therapiepläne mit häufig einer Vielzahl von Medikamenten einnehmen. Probleme der Therapie-/ Einnahmetreue und Medikationsfehler können in dieser vulnerablen Gruppe zu besonders schwerwiegenden Problemen führen. Transplantatabstoßungen und Toxizitätsreaktionen nach Fehlern und unbeabsichtigtem Wechsel zwischen Präparaten sind, z.B. für Tacrolimus, beschrieben, so dass

eine kontinuierliche Einstellung auch für die Nachvollziehbarkeit und damit die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) für die betroffenen Patienten wichtig ist (35).

Vorgeschlagen wird die Aufnahme von:

Tacrolimus – alle Darreichungsformen,

Mycophenolsäure – alle Darreichungsformen

Ciclosporin - Kapsel, Weichkapsel, Lösung zum Einnehmen, Lösung (bereits zum 1.04. 2014 umgesetzt)

### **Bewertung:**

Bezüglich Tacrolimus wird dem Einwand nachgegeben. Dieser Wirkstoff wird in Teil B der Anlage VII aufgenommen.

Bezüglich des Wirkstoffs Mycophenolsäure lässt sich aus den Fachinformationen nicht ableiten, dass geringfügige Änderungen der Dosis oder Plasmakonzentration zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen. Auch ist kein Drug Monitoring vorgesehen. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass infolge einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten.

Beim Präparat Myfortic® findet sich der Hinweis, dass Mycophenolsäure (als Natriumsalz) und Mycophenolat-Mofetil aufgrund ihres verschiedenen pharmakokinetischen Profils nicht wahllos ausgetauscht oder ersetzt werden dürfen. Hierzu sind jedoch auch keine Fertigarzneimittel verfügbar, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich allein aus der Zuordnung zu einer Indikationsgruppe keine unmittelbare Übertragbarkeit auf die Entscheidung zu Ciclosporin ableiten lässt.

### 3.4.2 Antikonvulsiva

#### 22. 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 „definitiv 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 müssen (3, 13, 16, 17, 20).

[...]

Der Einsatz sogenannter „critical drugs“ sollte insbesondere bei den kritischen Indikationen nur mit besonderer Vorsicht erfolgen (21). 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 (21). 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. ¾ (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 (1, 2, 3, 4 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17).

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 kann, (22) auch weitreichende Folgen im psychosozialen Bereich haben (1, 2, 3, 7, 8, 13, 14, 17).

[...]

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. (3, 5, 16, 17, 19, 20, 23 )

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 (21).

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 Vorschlagliste 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 (24) als besonders kritisch zu werten und steht daher zu Recht auf der Vor-

schlagsliste. 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 (23, 24, 25). [...] 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.

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 Topiramaten 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:**

Die Bewertung der Antikonvulsiva erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sich allein aus der Zuordnung zu einer Indikationsgruppe keine unmittelbare Übertragbarkeit auf alle Wirkstoffe dieser Gruppe oder die Entscheidung zu Phenytoin ableiten lässt.

### **23. 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
- 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 können, dass eine langjährige Anfallsfreiheit endet (Elger et al., 2012, Bialer et al., 2007).

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).[...] 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).

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 al., 2010). „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).
- Da der Arzt in jeder Verordnung eine Risiko-Nutzenabwägung vornehmen muss, kann er dies auf einem Rezept entsprechend durchsetzen, indem er das auf 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.

### **Bewertung:**

Die Bewertung der Antikonvulsiva erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sich allein aus der Zuordnung zu einer Indikationsgruppe keine unmittelbare Übertragbarkeit auf alle Wirkstoffe dieser Gruppe oder die Entscheidung zu Phenytoin ableiten lässt.

## **24. 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 (40,41,42). 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 Arzneistoffgruppen (43). 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 ergab (44), zeigen Fallberichte, dass eine langjährige Anfallsfreiheit durch den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum gefährdet sein kann (45,46). Auch gibt es Hinweise, dass es bei Antiepileptika häufiger als bei anderen Arzneistoffgruppen zu einer Rückumstellung auf das vorherige Präparat kommt (47,48,49). Retrospektive Datenbankanalysen weisen zudem darauf hin, dass bei Patienten mit Präparatewechseln ein erhöhtes Risiko für Krankenhauseinweisungen sowie Kopfverletzungen und Knochenbrüche vorliegt (49,50). 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 (51, 52). 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 (53). 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 *arzneitelegramms* wird explizit von einer automatischen Substitution im Rahmen von Rabattverträgen abgeraten (54).

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:**

Die Bewertung der Antikonvulsiva erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sich allein aus der Zuordnung zu einer Indikationsgruppe keine unmittelbare Übertragbarkeit auf alle Wirkstoffe dieser Gruppe oder die Entscheidung zu Phenytoin ableiten lässt.

### **25. Einwand:**

#### Prof. Blume

[...]

Mit Hilfe retardiert freisetzenden Zubereitungen wird bei der Langzeittherapie mit Antiepileptika eine bessere Anfallskontrolle und – vor allem – bessere Verträglichkeit infolge geringerer Fluktuationen der Serumkonzentrationen erreicht [Bialer, 2007].

Aus der Praxis wurde wiederholt auf Probleme bei der generischen Substitution mit oralen Antiepileptika hingewiesen wurde. 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]:

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] 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 Therapieumstellung 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].  
[Abb.]

"Substitution of anticonvulsant drugs" [Steinhoff 2009]:

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]:

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]:

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:**

Die Bewertung der Antikonvulsiva erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass sich allein aus der Zuordnung zu einer Indikationsgruppe keine unmittelbare Übertragbarkeit auf alle Wirkstoffe dieser Gruppe oder die Entscheidung zu Phenytoin ableiten lässt.

### 3.4.3 Opioide

#### 26. 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 (36 37). 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 führen (38). Daher sollten Präparate mit modifizierter Wirkstofffreisetzung nur ausgetauscht werden, wenn es konkrete Belege für Bioäquivalenz (auch zwischen Generika) gibt (39). 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:**

Die Bewertung der Opioide erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

#### 27. 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 Schmerz-

medizin 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 Underdosierung 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.“ (4)

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.“ (5;6) 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 Opi-

at-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.

Zu den Entscheidungsgrundlagen (Kriterium „enge therapeutische Breite“) siehe Einwand 7.

### **Bewertung:**

Die Bewertung der Opiode erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

### **28. 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]. Bei 13 generischen Morphin-Retardpräparaten ergab sich für diesen Parameter eine Schwankungsbreite zwischen 5,5 und 13 Stunden. 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 wiederholt gewarnt [Schweim 2008; Dickman 2007].

Dieses potentielle Risiko wurde zwischenzeitlich durch die Ergebnisse einer standardisierten Querschnittsbefragung aus dem Praxisalltag belegt [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 Präparateaustauschs 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 Neueinstellung verbunden. Vor diesem Hintergrund sollten die Opioid-Retardpräparate von der Verpflichtung zur Aut-idem-Substitution ausgeschlossen werden.

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 Opioiden zu dem sogenannten End-of-Dose-Failure, einem Absinken unter die benötigte Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls und damit einem verstärkten Auftreten von Durchbruchschmerzen. Zum Beispiel bei Fentanyl-Pflastern könnten etwa 25 Prozent 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:**

Die Bewertung der Opioiden erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

### **29. Einwand:**

#### Bürger Initiative Gesundheit e.V.

[...]

Eine Forderung der „Koalition gegen den Schmerz“ war seit Beginn an, die Opioiden 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 Opioiden.
- 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 beschiedenen 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 Opioide 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 Opioide so rasch wie möglich zum Wohl der Schmerzpatienten entschieden wird. Ein weiteres Verzögern des Prozesses ist nicht mehr akzeptabel.

**Bewertung:**

Die Bewertung der Opioide erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.



### 3.4.4 Inhalativa zur Behandlung von Asthma/COPD

#### 30. Einwand:

##### GSK

GSK sieht die Substitution von Inhalativa zur Behandlung von Asthma/COPD als unbedingt prüfenswert an. Dies betrifft die Wirkstoffkombination Salmeterol/Fluticasonpropionat (Vianit<sup>®</sup>), sowie Fluticasonpropionat (Flutide<sup>®</sup>) und Salmeterolxinafoat (Serevent<sup>®</sup>), die an das Diskus<sup>®</sup> Inhalationsgerät gekoppelt sind.[...]

Im Rahmen einer Behandlung von Asthma bronchiale/COPD unter der Anwendung von inhalativen Corticosteroiden beschreibt die (<sup>12</sup>Bundesärztekammer (BÄK) 2013), dass die klinische Wirkung der Behandlung ganz wesentlich von der bronchopulmonalen Deposition bestimmt wird (siehe auch <sup>13</sup>Giraud, Roche 2002). 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 (<sup>14</sup>Thomas, Williams 2005; <sup>15</sup>Gustafsson et al. 2005; <sup>16</sup>Chrystyn, Price 2009).

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 (<sup>17</sup>Laube et al. 2011; <sup>18</sup>Haughney et al. 2008). 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 sicherstellen (<sup>12</sup>Bundesärztekammer (BÄK) 2013).

Die Notwendigkeit der Sicherstellung einer korrekten Anwendung wird durch verschiedene Studien untermauert, die eine hohe Fehleranfälligkeit bei der Anwendung von Dosieraerosolen bzw. Pulverinhalatoren belegen (<sup>13</sup>Giraud, Roche 2002; <sup>19</sup>Crompton et al. 2006; <sup>20</sup>Cochrane et al. 2000; <sup>21</sup>Molimard et al. 2003; <sup>22</sup>Lavorini et al. 2013). Der Anteil fehlerhafter Anwendungen liegt bei 50-80% (<sup>23</sup>Hämmerlein et al. 2011) und weist auf einen erheblichen Verbesserungsbedarf hin (<sup>19</sup>Crompton et al. 2006). <sup>24</sup>Van der Palen et al. 2013 führen einen direkten Vergleich zwischen den Inhalativa Diskus<sup>®</sup> und Elpenhaler<sup>®</sup> durch und finden eine niedrigere Anzahl von Anwendungsfehlern bei dem Diskus<sup>®</sup>. 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 (<sup>25</sup>Osman 1997; <sup>16</sup>Chrystyn, Price 2009). Insbesondere kann eine falsche Inhalationstechnik zu einer Änderung der Wirkstoffkonzentration in der Lunge und somit zu einer klinisch relevanten Veränderung der angestrebten Wirkung führen (<sup>13</sup>Giraud, Roche 2002). <sup>14</sup>Thomas, Williams 2005, <sup>26</sup>Price et al. 2005 und <sup>22</sup>Lavorini et al. 2013 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 <sup>1</sup>Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPHG) 2014; <sup>18</sup>Haughney et al. 2008).

[...]

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 (<sup>27</sup>Haughney et al. 2010; <sup>16</sup>Chrystyn, Price 2009; <sup>15</sup>Gustafsson et al. 2005; <sup>28</sup>Williams, Chrystyn 2007).[...] Eine Substitution des Inhalationssystems kann auch zu zusätzlichen Kosten führen, beispielsweise aufgrund von Arztbesuchen zur Aufklärung und Schulung der Anwendung mit dem neuen Inhalativum (<sup>26</sup>Price et al. 2005; <sup>22</sup>Lavorini et al. 2013). [...]

Frankreich, Spanien und Finnland schließen Inhalativa zur Behandlung von Asthma bronchiale/COPD von einer Substitution explizit aus (<sup>30</sup>Agence nationale de securite du medicament et des produits de sante 2014, <sup>31</sup>Ministerio de Sanidad y Consumo 2007, <sup>32</sup>Fimea 2014).

### **Bewertung:**

Die Bewertung der Inhalativa zur Behandlung von Asthma / COPD erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

### 3.4.5 Topisch wirkende Arzneimittel

#### 31. Einwand:

Aufnahme von topisch anzuwendenden Arzneimitteln und Änderung § 52 Abs. 2 Nr. 1 Entscheidungsgrundlagen

#### 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, Anlage 1; 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, Anlage 2, mit Verweis auf Note for Guidance CPMP/EWP/239/95, Anlage 1, siehe 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, Anlage 1, 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 voreingreiflich 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. *[siehe Einwand 5]*

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:**

Die Bewertung von Dermatika erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

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, die Gegenstand der weiteren Beratungen des G-BA sind.

### **32. 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 (Referenzen 3-11).

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

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 phasen-

adaptierten 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. [...]

### a) 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.

### b) 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 therapeutische Eigenwirkung habe. Das sei nach Auffassung der Stellungnehmer bisher unberücksichtigt.

### **Bewertung:**

Die Bewertung von Dermatika erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

### 3.5 Ergänzende Hinweise auf weitere Wirkstoffe zur Aufnahme in Anlage VII Teil B

#### 3.5.1 Phenprocoumon

#### 33. 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](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.

## **Bewertung:**

Die Bewertung von Phenprocoumon erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

Die nachgereichten Unterlagen wurden im schriftlichen Stellungnahmeverfahren bereits von der ABDA eingereicht (vgl. Einwand 34).

## **34. 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 sind (15). 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 Arzneimittelwirkungen (16). 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 notwendig (17). 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 auf (18). Eine Datenbankanalyse von Versichertendaten zeigte ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit Präparatewechsel im Vergleich zu Patienten, die auf ein Präparat eingestellt waren (19). 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 durchgeführtes systematisches Literaturreview zur generischen Substitution von Warfarin (20).

## **Bewertung:**

Die Bewertung von Phenprocoumon erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.



### **35. 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:**

Die Bewertung von Phenprocoumon erfolgt vor dem Hintergrund weiterer zu klärender Sachverhalte im Rahmen der weiteren Beratungen zur Anlage VII Teil B.

### 3.5.2 Antiparkinsonmittel

#### 36. Einwand:

##### Ropinirol in retardierter Form

###### GSK

[...]

Insbesondere beim Morbus Parkinson ist ein konstanter Wirkstoffspiegel aber von sehr großer Bedeutung. Hier kann es durch Überschreiten von bestimmten Wirkspiegeln entweder zu Bewegungsstörungen (Dyskinesien, d.h. unkontrollierten unwillkürlichen Spontanbewegungen) kommen oder die therapeutischen Wirkspiegel werden unterschritten und der Patient erleidet eine Off-Symptomatik (keine ausreichende Symptomkontrolle mit Auftreten von Ruhesittern, Bewegungsarmut und Muskelsteifheit). Für den Wirkstoff Ropinirol konnte in einer klinischen Studie die Überlegenheit der retardierten Form (Requip-Modutab<sup>®</sup>) gegenüber der unretardierten Form gezeigt werden (<sup>35</sup>Stocchi et al. 2011). In dieser Studie von Stocchi kam es bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung zu einer >20% Reduktion der Off-Zeit, bzw. zu einer Verlängerung der Zeit mit ausreichender Symptomkontrolle.

[...] Pharmakokinetische Daten zeigen, dass mit der Therapie unter Requip-Modutab<sup>®</sup> tatsächlich die erwünschte konstante Wirkstofffreisetzung erreicht werden kann und bei den Patienten ein kontinuierlicher Wirkstoffspiegel an Ropinirol vorliegt (<sup>34</sup>Tompson, Vearer 2007; <sup>37</sup>Tompson, Oliver-Willwong 2009).

Beim Austausch von Retardformulierungen ist Vorsicht geboten, weil die Zulassungskriterien für generische Wirkstoffe den Retardformulierungen im Allgemeinen und den Parkinson-Medikamenten im Besonderen nicht gerecht werden. Hier wird lediglich der Nachweis einer äquivalenten Bioverfügbarkeit verlangt, es gibt jedoch keine Regelungen für die Galenik. [...] Ob eine generische Retardformulierung auch ähnlich dem Originalpräparat eine konstante und gleichförmige Wirkstofffreisetzung erzielen kann, wird hierbei nicht untersucht und auch nicht für die Zulassung verlangt.[...]

Im Vergleich zu Requip-Modutab<sup>®</sup> kommt es beim Generikum zu der erwähnten schnelleren Freisetzung nach Medikamentenaufnahme und einem erhöhten Wirkstoffspiegel zu Anfang des Tages und zu einer niedrigeren Wirkstoffkonzentration in der zweiten Phase der 24h nach Einmalgabe. Insgesamt ist die Wirkstoffkonzentration im Zeitraum von 4 – 20h beim Generikum deutlich variabler und inkonstanter als unter Requip-Modutab<sup>®</sup>. Die Daten dieser Vergleichsstudie stammen von der Webseite des Generikumherstellers (<sup>39</sup>TAD Pharma 2012).

[Abb.]

Ein kritischer Punkt ist auch der Austausch zweier generischer Präparate. So ist denkbar, dass im Rahmen von sich ändernden Rabattverträgen Generikum A gegen Generikum B ausgetauscht wird. So könnte Generikum A mit 80% der Bioverfügbarkeit des Originals zugelassen worden sein und Generikum B mit 125% des Originals. Würden nun Patienten unter Generikum A mit Generikum B substituiert werden, würde dies einer sofortigen Dosiserhöhung von 56% entsprechen (<sup>40</sup>Buhmann et al. 2013). Gerade Parkinson-Patienten bedürfen aber einer Feineinstellung ihrer Medikation in kleinen Schritten. So darf beispielsweise gemäß Fachinformation „in zweiwöchentlichen oder längeren Zeitintervallen die Tagesdosis um 2 mg bis 4 mg erhöht werden“ (<sup>33</sup>Fachinformation REQUIP-MODUTAB<sup>®</sup> 2014). Ein Patient unter einer bei fortgeschrittenem Parkinson gängigen Dosis von 20 mg/Tag retardiertem Ropinirol könnte beispielsweise durch den Austausch zweier Generika einer sofortigen Dosiserhöhung von >10 mg ausgesetzt sein.[...]

Für generische Retardformulierungen liegen im Gegensatz zu Requip-Modutab<sup>®</sup> keine Studien vor, die eine Überlegenheit im Patientennutzen zeigen. Es wurde hier weder die Gleichwertigkeit bezüglich klinischer Endpunkte (Symptomkontrolle, Nebenwirkungen) zu

Requip-Modutab<sup>®</sup>, noch die Überlegenheit zum unretardierten Ropinirol gezeigt. Ein weitere Einschränkung ist, dass generische Retardformulierungen von Ropinirol nur an jungen gesunden Probanden in niedrigen Dosierungen ausgetestet wurden und nicht an - meist älteren - Patienten (wie bei Requip-Modutab<sup>®</sup>), bei denen krankheits- und altersbedingt die Wirkstoffaufnahme oft durch eine veränderte Magen-Darm-Motorik beeinflusst sein kann.

Auf den Missstand zur generischen Substitution von Retardformulierungen weist auch die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. in ihrer Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ hin (<sup>1</sup>Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) 2014). Hier wird die geplante generische Substitution von Retardarzneimitteln als besonders kritisch gesehen: „...darf vielmehr eine generische Substitution bei Arzneimitteln, deren Resorption durch die Eigenschaften der Applikationsform determiniert wird, nur erfolgen, wenn allgemein zugängliche, zuverlässige Bioäquivalenzdaten für das zur Substitution vorgesehene Arzneimittel (im Vergleich zum bisher eingesetzten) vorliegen.“

[...]

### **Bewertung:**

Der Wirkstoff Ropinirol weist keine enge therapeutische Breite auf. Auch enthält die Fachinformation keine Vorgaben für ein Drug Monitoring. 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<sup>®</sup>, 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 Cmax um 44%, Verzögerung von Tmax 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 kein Anhaltspunkt dafür vor, dass gleiche Darreichungsformen von Ropinirol in Anlage VII Teil B von der Ersetzung ausgeschlossen werden sollten.

Die vorgelegte Bioäquivalenzstudie der Firma TAD zum Präparat Ralnea<sup>®</sup> im Vergleich zu REQUIP MODUTAB<sup>®</sup>, die die Ergebnisse einer Einmalgabe abbildet, führt unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation zu keinem anderen Bewertungsergebnis.

Die vom Stellungnehmer vorgelegte Literatur zu klinischen Studien mit einem Vergleich von Ropinirol in retardierter und in nicht retardierter Form sind für die vorliegende Fragestellung nicht relevant, da sich die Ersetzung durch wirkstoffgleiche Arzneimittel nur auf gleiche Darreichungsformen bezieht. Auch müssen zu Generika keine Studien zum Nachweis einer Überlegenheit gegenüber dem Referenzpräparat in patientenrelevanten Endpunkten, wie vom Stellungnehmer gefordert, vorgelegt werden.

Bezüglich der Ausführungen des Stellungnehmers zu möglichen Unterschieden von 56% zwischen zwei Generika ist darauf hinzuweisen, dass bei der Feststellung der Bioäquivalenz das 90%-Konfidenzintervall des Quotienten aus Test- und Referenzprodukt innerhalb von 80-125% liegen muss. Die Unterschiede in den Mittelwerten sind insofern geringer.

Zur Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft siehe Einwand 40.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

### **37. Einwand:**

## Prof. Blume

Die größte Herausforderung in der Parkinsontherapie sind motorische und nicht-motorische Komplikationen. In einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium wechseln bei den Patienten die Nebenwirkungen häufig zwischen Symptomen wie Bradykinesie und Dyskinesien als Antwort auf fluktuierenden Arzneistoffkonzentrationen. Außerdem wurde festgestellt, dass Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung höchst sensitiv gegenüber kleinsten Änderungen der Wirkstoffkonzentration reagieren. Zudem ist das therapeutische Fenster bei den hier eingesetzten Arzneimitteln generell sehr eng [Senek 2014].[...]

Auf diese Befunde aufbauend wurde das inzwischen allgemein akzeptierte Therapiekonzept entwickelt, nach dem eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung und -resorption als am besten geeignete Rationale für die Behandlung der Parkinsonerkrankung angestrebt werden sollte. Dementsprechend sind inzwischen zahlreiche verzögert freisetzende Darreichungsformen entwickelt worden, von denen erfahrungsgemäß allerdings nur wenige eine optimale Therapie ermöglichen.

Vor dem Hintergrund der bei den Parkinsonpatienten nur extrem schwierig zu erreichenden ausreichend konstanten Wirkspiegeln wird jeder Präparatewechsel als kritisch eingeschätzt. Dies wird von Klinikern und Therapeuten bestätigt [Buhmann 2013]. Allerdings liegen auch hier keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor, mit denen Probleme bei der generischen Substitution verifiziert werden könnten. Insgesamt ist außerdem die Datenlage im Vergleich zu den Antiepileptika oder den Opioid-Retardpräparaten sehr viel weniger umfangreich.

Bei der Therapie der Parkinsonerkrankung kommt dem Einhalten konstanter Wirkspiegel eine extrem große Bedeutung zu. Bereits geringe Schwankungen können das Krankheitsbild ggf. erheblich beeinträchtigen. Angesichts dieser Erkenntnisse muss bei dieser Arzneimittelgruppe mit beachtlichen Risiken bei einem Präparatewechsel gerechnet werden, die im Interesse der Patienten durch Ausschluss von der Substitutionsverpflichtung eingedämmt werden sollten.

### **Bewertung:**

Eine indikationsbezogene Liste ist nicht umsetzbar, weil die jeweilige Indikation für eine Arzneimittelverordnung dem Apotheker anhand der Verordnung nicht bekannt ist. Sie ist im Übrigen auch nicht ausreichend spezifisch. Hinsichtlich bestimmter Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen ist der Einwand nicht hinreichend substantiiert. Eine stichprobenartige Prüfung von Fachinformationen zu Antiparkinsonmitteln hat keine Anhaltspunkte dafür ergeben, dass die Kriterien zur Aufnahme in Anlage VII Teil B erfüllt sind.

Davon unbenommen werden Vorschläge zu konkreten Wirkstoffklassen durch den G-BA geprüft.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

### 3.5.3 Methotrexat

#### 38. Einwand

##### Methotrexat – alle Injektabilia

##### ABDA

Bei Methotrexat ist zwischen Injektabilia (ATC-Code L01BA01) und festen Zubereitungen zur oralen Anwendung (ATC-Code L04AX03) zu unterscheiden. Bei den Parenteralia ist mit 22,3% der Anteil Verordnungen mit Aut idem-Kreuz deutlich erhöht. Bei dem Anteil an pharmazeutischen Bedenken sind die parenteralen Darreichungsformen mit 4,2 % unter den häufigsten Wirkstoffen vertreten.

[...]Tendenziell werden die niedrigdosierten Präparate zur oralen Anwendung eher in der nicht onkologischen Therapie eingesetzt. Es finden sich aber sowohl bei den Stärken als auch bei den Darreichungsformen Zulassungsbescheide in den jeweils anderen Anwendungsfeldern, so dass eine klare indikationsbezogene Abgrenzung nicht vorgenommen werden kann.

Die Auswertungen des DAPI- legen allerdings prioritär einer Aufnahme der Methotrexat-Injektabilia (L01BA01) auf die Substitutionsausschlussliste nahe. Eine Aufnahme der festen Zubereitungen zur oralen Anwendung (L04AX03) wäre aber überlegenswert, da bei nicht onkologischen Erkrankungen Berichte von Überdosierungen aufgrund irrtümlicher täglicher Einnahme von Methotrexat an Stelle einer wöchentlichen Einnahme mit teilweise tödlichem Ausgang bekannt sind. In diesen Fällen betrafen die häufig berichteten Symptome hämatologische und gastrointestinale Reaktionen. Dies führte zu einem Stufenplanverfahren und zur Einleitung entsprechender Maßnahmen zur Risikoabwehr (29). Aus diesem Grund hat auch das Aktionsbündnis Patientensicherheit eine Empfehlung zur Nichtsubstitution für oral appliziertes Methotrexat ausgesprochen (30).

##### **Bewertung:**

Arzneimittel zur intravasalen Anwendung sind im Regelfall nicht Gegenstand einer Regelung nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V.

Aus den Fachinformationen bzw. dem Referenztext für methotrexathaltige Arzneimittel lässt sich nicht entnehmen, dass geringfügige Änderungen der Dosis oder Plasmakonzentration zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen. Die Bioverfügbarkeit bei oraler Aufnahme in niedrigen Dosierungen beträgt durchschnittlich 70%, wobei bereits beim selben Arzneimittel beträchtliche inter- und intraindividuelle Abweichungen (25 – 100 %) möglich sind. Die Bioverfügbarkeit bei subkutaner, intravenöser und intramuskulärer Injektion ist vergleichbar. Nach den Angaben in der Fachinformation zu metex® Pen beträgt sie fast 100 %.

Auch liegen keine hinreichenden Belege dafür vor, dass die weiteren Kriterien erfüllt sind.

Die vom Stellungnehmer dargestellten Fälle von Überdosierungen aufgrund irrtümlicher täglicher Einnahme lassen sich nicht durch einen Ausschluss der Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel verhindern, da die selben Fertigarzneimittel indikationsbezogen sowohl für die wöchentliche als auch für die tägliche Einnahme zugelassen sind. Das sachgerechte Vorgehen besteht in den aufgeführten Maßnahmen zur Risikoabwehr.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

### 3.5.4 Weitere Wirkstoffe

#### 39. Einwand:

Aufnahme von Antiarrhythmika, Antikoagulantien, Antidepressiva, Lithium, Neuroleptika

#### BAH

[...]

Neben weiterer Immunsuppressiva werden in den Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss Antikonvulsiva und Opioidanalgetika mit verzögerter Wirkstofffreisetzung als potentiell auszuschließende Wirkstoffgruppen genannt. Der BAH regt im Einklang mit § 129 Abs.1a SGB V und den entsprechenden Ausführungen in den Tragenden Gründen an, auch Antiarrhythmika, Antikoagulantien, Antidepressiva, Lithium und Neuroleptika in die Prüfung auf Nicht-austauschbarkeit mit einzubeziehen.

Der BAH teilt die Auffassung, dass, wie in den Tragenden Gründen dargelegt, Inhalativa zur Anwendung bei Asthma bronchiale und COPD sowie dermatische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis ebenfalls hinsichtlich ihrer Aufnahme in die Liste der nicht auszutauschenden Wirkstoffe/Darreichungsformen zu prüfen sind. An dieser Stelle wird deutlich, dass die Hinweise zur (Nicht-)Austauschbarkeit von Arzneimitteln nicht nur bezogen auf den Wirkstoff, sondern auch bezogen auf Darreichungsformen und therapeutische Systeme zu bearbeiten sind. Ein besonderes Beispiel stellen dermatische Zubereitungen dar. *[s. Einwände 5 und 30]*

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. Die Ausführungen in den Tragenden Gründen, Seite 4 unter „3. Titel“ greifen diese Kriterien folgerichtig auf. Insgesamt gilt es, alle Faktoren zu berücksichtigen, die für die Adhärenz bedeutsam sind (vgl. DPhG: Gute Substitutionspraxis, 2014).

[...]

Zumindest in weiten Teilen spricht die Sachlage schon heute aus Sicht des BAH eindeutig für eine Aufnahme in die Anlage VII. Dies betrifft z.B., wie dargelegt, topisch anzuwendende Arzneimittel und insbesondere retardierte Opioidanalgetika inkl. der diesbezüglichen transdermalen therapeutischen Systeme.

#### **Bewertung:**

Die Anhaltspunkte hinsichtlich der Aufnahme weiterer Wirkstoffe wurden nicht substantiiert vorgetragen, insofern ergeben sich aus dem Einwand keine begründeten Hinweise für weitere in Anlage VII Teil B aufzunehmende Wirkstoffe. Es besteht für den G-BA keine Verpflichtung, den gesamten Arzneimittelmarkt im Zuge der 1. Tranche hinsichtlich einer potentiellen Aufnahme in Teil B der Anlage VII zu sichten und abschließend zu prüfen. Der Regelungsauftrag nach Maßgabe des § 129 Abs.1a Satz 2 SGB V bedingt eine sukzessive Umsetzung auf Grundlage begründeter Hinweise unter Berücksichtigung der am Markt verfügbaren zugelassenen Arzneimitteln mit dem jeweiligen Wirkstoff.

Zum Wirkstoff Lithium sind keine austauschfähigen Arzneimittel verfügbar. Zum Wirkstoff Phenprocoumon siehe Bewertung zu Einwand 33.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

### 3.6 Sonstige Einwände

#### 40. Einwand:

##### Leitlinie zur Guten Substitutionspraxis (GSP)

##### Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft

Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, die mit über 10.000 Mitgliedern die Interessen der wissenschaftlichen Pharmazie in Deutschland vertritt, hat am 24.02.2014 ihre aktualisierte Leitlinie zur Guten Substitutionspraxis (GSP) veröffentlicht, die vor allem pharmazeutische Aspekte wie die Austauschbarkeit verschiedener Darreichungsformen und von Wirkstoffen bestimmter Arzneimittelgruppen behandelt, denen in der bisherigen Diskussion aus unserer Wahrnehmung heraus zu wenig Beachtung geschenkt wurde.

##### **Bewertung:**

Die vorgelegte Leitlinie zur Guten Substitutionspraxis ist nicht evidenzbasiert. Es fehlt die in der Leitlinienerstellung geforderte Darstellung der Methodik des Entscheidungsprozesses und der Recherche und Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz und berücksichtigten Studien. Literaturangaben finden sich nicht. Darüber hinaus sind Leitlinien allein keine Grundlage für Richtlinienentscheidung des G-BA.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung.

#### 41. Einwand:

##### Verfahrenstransparenz hinsichtlich der vom G-BA bewerteten Wirkstoffe

##### BPI

In den Tragenden Gründen zu dem Beschluss stellt der G-BA die Ergänzung der sog. Austauschverbotsliste auch aufgrund von externen Eingaben in Aussicht.

Um zu vermeiden, dass wiederholt Eingaben zur selben Fallgestaltung an den G-BA gerichtet werden, regen wir an, dass der G-BA an geeigneter Stelle – bspw. im Rahmen der Tragenden Gründe zu seinen zukünftigen Beschlüssen in diesem Bereich – Hinweise geben könnte, welche Wirkstoffe zwar bewertet, jedoch nicht in die Ausnahmeliste aufgenommen worden sind.

##### **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.

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Aus-  
tauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem)  
gemäß § 129 Abs. 1a SGB V, Bestimmung von Arz-  
neimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffglei-  
ches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. August 2014  
von 11.51 Uhr bis 13.13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Prof. Dr. Franzen  
Herr Dr. Tuschl

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Berlin Chemie AG:**

Frau Dr. Heilmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Desitin Arzneimittel GmbH:**

Herr Dr. Zentgraf  
Frau Dr. Kuhn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Müller  
Herr Dr. Ingenhaag

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MEDA Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Horner  
Herr Dr. Kroll

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Sommer  
Herr Dr. Haring

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH:**

Herr Hummel  
Frau Peters

Angemeldete Teilnehmer für die **Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände**, die **Bundesapothekerkammer** und den **Deutschen Apothekerverband (ABDA):**

Herr Prof. Dr. Schulz  
Frau Marquardt

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH):**

Herr Boden

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Herr Dr. Mörike

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Kaufmann  
Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE):**

Herr Prof. Dr. Grußendorf

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN):**

Herr Prof. Dr. Luster

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e. V. (DPhG):**

Herr Prof. Dr. Blume

Angemeldeter **Einzelsachverständiger:**

Herr Prof. Dr. Blume

Beginn der Anhörung: 11.51 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen! Ich begrüße Sie ganz herzlich zur mündlichen Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V. Hier geht es konkret um die Substitutionsausschlussliste, eine Aufgabe, die dem Gemeinsamen Bundesausschuss übertragen worden ist. Wir haben hier ein schriftliches Stellungnahmeverfahren eingeleitet. In diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, deren Einreicher ich der guten Ordnung halber alle verlesen muss. Stellung genommen haben die ABDA, Herr Professor Kuck, Astellas Pharma GmbH, Berlin Chemie AG, die Bürger Initiative Gesundheit e. V., der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Desitin Arzneimittel GmbH, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, der Bundesverband der Deutschen Dermatologen, die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin, die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, GlaxoSmithKline, MEDA Pharma, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Herr Professor Blume und UCB Pharma GmbH.

Zum heutigen Anhörungsverfahren haben sich angemeldet für Astellas Herr Professor Dr. Franzen und Herr Dr. Tuschl, für die Berlin Chemie Frau Dr. Heilmann, für Desitin Arzneimittel Herr Dr. Zentgraf und Frau Dr. Kuhn, für GlaxoSmithKline Herr Dr. Müller und Herr Dr. Ingenhaag, für MEDA Pharma GmbH & Co. KG Frau Dr. Horner und Herr Dr. Kroll, für Sanofi-Aventis Frau Dr. Sommer und Herr Dr. Haring, für UCB Pharma Herr Hummel und Frau Peters, für die ABDA Herr Professor Dr. Schulz und Frau Marquardt, für den Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller Herrn Boden, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Mörike, für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft Herr Professor Dr. Kaufmann und Herr Professor Dr. Augustin, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Grußendorf, für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Herr Professor Dr. Luster, für die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft Herr Professor Dr. Blume und als Einzelsachverständiger Herr Professor Dr. Blume nochmals, der als Person aber nur einmal anwesend ist. Ich frage mit Blick hinten in die Runde: Sitzt hinten jemand, den ich jetzt nicht namentlich genannt habe? Hoffentlich nicht. – Nein, das ist nicht der Fall. Dann haben wir alle, die angemeldet sind, heute anwesend.

Zum Verfahren. Wir wollen versuchen, die einzelnen Dinge strukturiert abzuarbeiten. Ich würde vorschlagen, dass wir mit den Einwänden zu den Kriterien und zum Richtlinienentwurf beginnen, also mit den Bedenken und Anregungen, die zur Basis der darauf folgenden Einbeziehung von Wirkstoffen in die Substitutionsausschlussliste vorgetragen worden sind. Dann sollten wir uns zweitens mit Einwänden zu den vorgeschlagenen Wirkstoffen in Anlage VII Teil B beschäftigen, insbesondere mit den Argumenten, aus denen sich ein gewisser Änderungsbedarf vor allen Dingen bezogen auf Streichungen ergibt. Dann sollten wir uns drittens mit den Themenfeldern beschäftigen, bei denen die abschließende Prüfung noch aussteht. Eine Reihe von Einwendungen hat sich darauf bezogen, dass man gesagt hat, wir hätten in der 1. Tranche schon dabei sein sollen, müssen, dürfen, und es ist entweder nicht verantwortlich, dass es jetzt auf die 2. Tranche verschoben wird, oder es ist möglicherweise mit Blick auf in der 1. Tranche enthaltene Produkte aus Wettbewerbsgründen auch nicht zielführend, wenn wir erst in der 2. Tranche diskutiert und aufgerufen werden. Dann sollten wir uns

viertens und fünftens mit ergänzenden Hinweisen auf weitere Wirkstoffe zur Listung in der Substitutionsausschlussliste und mit sonstigen Einwänden beschäftigen.

Wir führen Wortprotokoll. Das heißt, ich bitte Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, jeweils den Namen und die Gesellschaft, Institution oder das Unternehmen zu benennen, das Sie vertreten, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Desgleichen bitte ich darum, das Mikrofon zu benutzen, weil das unserem Stenografen die Arbeit erleichtert. Wenn wir so vorgehen, müssten wir es vielleicht schaffen, in anderthalb oder maximal zwei Stunden mit dieser Anhörung durch zu sein.

Ich rufe damit den ersten Themenkomplex auf, nämlich allgemeine Einwände zu den Kriterien und zum Richtlinienentwurf. Hier hat es eine Reihe von Anregungen gegeben. Ein Schwerpunkt der Einwendungen, die es gegeben hat, war, dass Arzneimittel zur intravasalen Anwendung generell ausgeschlossen sind. Wir sollten uns insbesondere mit dieser Fragestellung beschäftigen. Ich weise darauf hin, dass wir Ihre Stellungnahmen gelesen haben. Die haben wir auch verkürzt aufbereitet, wir haben sie auch in Balkendiagrammen und in PowerPoint-Präsentationen aufbereitet, sodass keine Notwendigkeit besteht, dass Sie uns all das, was Sie geschrieben haben, was in vielen Punkten sicherlich wertvoll ist, noch einmal vortragen, sondern meine herzliche Bitte wäre, sich wirklich auf die Kernpunkte zu beschränken, damit das entsprechend zur Kenntnis genommen werden kann, Nachfragen gestellt werden können und sich daraus vielleicht eine Diskussion entspinnt. Wer möchte beginnen? Die ABDA vielleicht? Es wäre mein Vorschlag, weil Sie zu allen Punkten Stellung genommen haben. Das ist aber kein Diktum, weil es mir nicht ansteht, zu sagen, wer anfangen will. Wer möchte? – Keiner. Dann können wir die Anhörung sofort beenden. Dann bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit.

(Heiterkeit)

Herr Schulz, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA):** Ich wollte jetzt nichts zur intravasalen Anwendung sagen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sprechen Sie zur Systematik.

**Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA):** Bei der Systematik halte ich einen Punkt für ganz wichtig – das hatten wir auch angeregt –, dass wir in § 40 Abs. 2 einen Satz 2 ergänzen sollten: dass hiervon unberührt die Regelungen bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 17 Abs. 5 der Apothekenbetriebsordnung – pharmazeutische Bedenken – bleiben sollen. Da war uns nicht ganz klar, ob das in der Systematik so vorgesehen war. Wir hatten angeregt, durch diesen Zusatz klarzustellen, dass eben auch in den Fällen, in denen zum Beispiel versehentliche Umstellungen bei Verordnungen getätigt werden, die Apotheke dann doch das ursprünglich verordnete Präparat abgeben kann, also aus der Sollregelung eine Kannregelung zu machen, in begründeten Einzelfällen von dem Substitutionsausschluss abzusehen. Das betrifft vor allen Dingen die Fälle, in denen man Patienten weiter versorgen muss und zunehmend auf Lieferengpässe Rücksicht nehmen muss und der Reduktion der Mitbewerber im generischen Bereich. Da gibt es Zuspitzungen, dass teilweise sehr wenige Präparate am Markt sind und auch mit abnehmender Bedeutung die Gefahr wächst, dass Patienten nicht versorgt werden können, und jede Unterbrechung Patienten gefährden würde. Es gibt vor allen Dingen den Fall, häufig Vertretungsfall, manchmal versehentlich, dass nicht das lange einge-

nommene Arzneimittel verordnet wird, vor allen Dingen bei Arztwechsel, bei Urlaub, im Vertretungsfall, und da die Möglichkeit bestehen sollte, nicht das verordnete abzugeben, sondern das langfristig eingenommene Präparat. Das würden wir im Sinne der Patientensicherheit, der Versorgungssicherheit für eine sehr sinnvolle Ergänzung halten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es zu diesem Einwand Fragen der Bänke, Hinweise der Bänke? – Ich persönlich habe da, Herr Professor Schulz, Bedenken. Wenn es dieses Substitutionsverbot gibt, dann sehe ich es als problematisch an, wenn man das wieder aufhebt oder aushöhlt, indem man sagt: Ja, es gibt aber pharmazeutische Bedenken, die geltend gemacht werden können, aus welchen Gründen auch immer. Ich glaube, das ist eine Entscheidung, die nicht der Apotheker über das Instrument der pharmazeutischen Bedenken treffen kann, sondern bei der in Absprache zwischen Arzt und Apotheker eine entsprechende Lösung gesucht werden muss. Wir haben als Grundannahme für diese Substitutionsausschlussliste, dass eine Patientengefährdung eintreten kann, wenn in bestimmten Konstellationen substituiert wird. Da kann zum Beispiel ein Lieferengpass oder was auch immer nicht regelhaft dazu führen, dass über pharmazeutische Bedenken, die geltend gemacht werden können, dann das, was als genereller Regelfall festgelegt wird, durchbrochen wird. Aber damit müssen wir uns noch juristisch beschäftigen. Auf der anderen Seite sehe ich natürlich das Problem: Was ist die Alternative? Bekommt der Patient dann gar nichts? Bekommt er einen feuchten Händedruck und man sagt ihm: Geh heim. Wunderbar, wir haben zwar etwas anderes, das wäre vielleicht weniger gefährlich als die Nichtfortsetzung einer begonnenen Behandlung, aber wir wollen dich schützen, und deshalb wollen wir dich auch vor geringfügig anderen Wirkstoffen schützen, und wir können dir jetzt nicht helfen. – Das ist eine Frage, mit der wir uns juristisch noch einmal auseinandersetzen müssen. Das Problem ist angekommen. Das kann in der Versorgungspraxis schon einmal zum Tragen kommen. Ich glaube nur nicht, dass man generell sagen kann, es ist alles wie früher, als es diese Substitutionsausschlussliste noch nicht gab, und in 2, 3 oder 4 Prozent der Fälle passiert das ja, und du kannst die pharmazeutischen Bedenken geltend machen, und dann läuft es in eine andere Richtung. Aber rechtlich – das sage ich an dieser Stelle – muss das noch einmal diskutiert und durchgedrungen werden, wie hiermit umgegangen wird. – Frau Maaser.

**Frau Maaser:** Vieles hat Herr Hecken schon angemerkt, was auch mir auf der Zunge lag. Wir treffen hier eine generelle Regelung, die im Prinzip heißt, der Arzt müsste in diesem Fall eigentlich zu 100 Prozent Aut-idem-Kreuz setzen. Auch da habe ich in der Apotheke, wenn das der Fall ist, keine Ausnahmeregelung. Wenn der Arzt „aut idem“ durchkreuzt, dann möchte er keinen Austausch, weil er dann auch die Verantwortung dafür trägt. Die sonstigen Bedenken, die Sie angesprochen haben, bleiben insoweit bestehen, wenn es sich um eine unklare Verordnung handelt, die nicht beliefert werden kann. Dann ist es, denke ich, unbestritten, dass da nachgehakt werden muss, dass es eine Abklärung mit dem Arzt oder dem Verordner geben muss, wie damit umzugehen ist. Das ist sicherlich unbenommen. Das können Sie auch mit der Substitutionsausschlussliste nicht aushebeln.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blume.

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Herr Hecken, ich wollte jetzt nicht zu diesem Punkt, sondern zu dem von Ihnen zunächst aufgerufenen Stellung nehmen. Nachdem Sie aber vorhin sagten, Sie haben alle Stellungnahmen gelesen, habe ich mich nicht gleich gemeldet. Mir ist

schon wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Ausführungen, so wie sie in den Tragenden Gründen formuliert sind, zwar eingängig sind und für die meisten Arzneimittel zutreffen, nämlich dass bei intravasaler Anwendung per definitionem eine 100-prozentige Bioverfügbarkeit gegeben ist, weil die systemische Konzentration nicht von unterschiedlichen Freisetzungsraten abhängig ist. Es gibt aber inzwischen parenterale Applikationsformen, die eine retardierte Wirkstofffreisetzung gewährleisten. Das sind parenterale liposomale Zubereitungen, von denen es in Zukunft auch generische Arzneimittel geben wird, im onkologischen Bereich zum Beispiel mit Doxorubicin, für die dieses ganz sicher so nicht zutrifft. – Das war meine Anmerkung. Ich wollte doch noch zu Protokoll geben, dass das in der Formulierung berücksichtigt werden sollte. Denn bei denen wird durch die spezielle Darreichungsform ein gewisses Targeting erreicht, dass die Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe höher sein soll als in der systemischen Konzentration. In der Freisetzung unterscheiden sich die Produkte dann schon, eben in Abhängigkeit von der Formulierung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Wir haben uns damit bei der Lektüre und bei der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen beschäftigt. Wir haben gesehen, dass es eine kleinere Gruppe von – ich sage es in Anführungszeichen – „Spezialarzneimitteln“ gibt, bei der es durchaus bestimmte Mechanismen geben kann, die der Regel nicht entsprechen. Da muss man sich einfach überlegen, ob man nicht möglicherweise mit der Begrifflichkeit „grundsätzlich“ oder wie auch immer einen Puffer schaffen kann. Insofern ist dieses Problem hier angekommen und auch registriert worden. – Herr Zentgraf.

**Herr Dr. Zentgraf (Desitin):** Zwei kleine redaktionelle Änderungsvorschläge zu den Kriterien. Zum einen wird auf geringe Änderungen der Dosis oder Plasmakonzentration abgehoben. Im Hinblick auf die in der Folge in der Diskussion befindlichen Topika wäre vielleicht die Konzentration am Wirkort zu ergänzen, weil die und nicht die im Plasma relevant ist.

Punkt zwei, den ich anmerken müsste, ist im Prinzip schon enthalten. Sie heben darauf ab, dass es nicht nur patientenindividuell begründete klinische Beeinträchtigungen sein können. Hier wäre noch zu ergänzen, dass die nicht prädiktierbar, also nicht vorhersehbar sein dürfen aufgrund bestimmter Patientencharakteristika, da sie im Prinzip jeden Patienten, der vom Produktwechsel betroffen ist, treffen könnten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Mit dem Wirkort müssen wir uns auf alle Fälle in der Arbeitsgruppe noch einmal beschäftigen. Danke; das haben wir auch in der Stellungnahme. – Herr Mörike.

**Herr Dr. Mörike (BPI):** Ich wollte etwas zu den topisch wirksamen Arzneimitteln ergänzen. Das gilt natürlich für Topika allgemein, aber auch für Topika mit gastrointestinaler Anwendung, also oralen Anwendungsformen, mit Wirkstoffen, die dann eine „nur“ topische Wirkung haben. Auch da gibt es Unterschiede, die sich nicht nur am Wirkstoff festmachen, sondern auch an den weiteren Bestandteilen. Ausschlaggebend ist die Konzentration des Wirkstoffs am Wirkort und deswegen auch mit relevanten therapeutischen Veränderungen einhergehend zu betrachten. Deswegen ist meiner Ansicht nach die Aufnahme der topischen Wirkstoffe in die Ausnahmeliste wichtig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Weitere Anmerkungen? – Herr Lack, bitte.

**Herr Lack:** Zu den topischen Arzneimitteln habe ich eine Frage. Mir geht es nur um Dermatika, zu denen auch der BPI vorgebracht hat, dass sie grundsätzlich nicht austauschbar sein sollten. Haben Sie denn Erkenntnisse, dass Dermatika in der Praxis ausgetauscht werden, kommt das überhaupt zum Tragen? Von vielen Stellungnehmern wird vorgebracht, dass Dermatika nicht ausgetauscht werden sollten. Uns fehlt jetzt aber die Erkenntnis, wie häufig das überhaupt vorkommt. Gibt es diese Erkenntnis bei Ihnen?

**Herr Dr. Wilken (BPI):** Es ist sicherlich abhängig von der Frage zu sehen, welche Form von Dermatika ich habe. Vorhin wurde das Beispiel der Dermatika gebracht, die im Gastrointestinaltrakt angewendet werden, die sozusagen als Tabletten eingenommen werden. Das ist sicherlich ein Sonderfall. In diesem Fall ist ein solcher Austausch auch häufiger vorhanden. Wenn es sich um Salben oder andere Formen der Dermatika handelt, muss man sich das sicherlich im Einzelfall anschauen. Die Bedeutung in diesem Kontext mag geringer sein. Nichtsdestotrotz halten wir es für erforderlich – das hatten wir in der Stellungnahme deutlich gemacht –, wenn man jetzt den Kriterienkatalog formuliert und es darum geht, dass man beispielsweise Unterschiede in der Plasmakonzentration des Wirkstoffs anführt, sich dann vor Augen zu führen, dass bei den Dermatika prinzipiell ein anderes Therapiekonzept vorliegt. Unabhängig von der Fragestellung, wie häufig das vorkommt, sollte das so formuliert sein, dass hier die Möglichkeit gegeben wird, die spezifischen Charakteristika der Dermatika abzubilden. Dabei geht es nicht darum, eine Konzentration des Wirkstoffs im Blutplasma nachzuweisen; das ist eher ein Nebeneffekt und ist nicht der Haupteffekt, den ich erreichen möchte. Vielmehr geht es darum, dass ich in der Haut eine bestimmte Wirkstoffkonzentration am Wirkort erreiche, unabhängig von der Frage, welche Bedeutung das im Einzelfall haben mag. Es mag für die gastrointestinale Anwendung deutlich höher sein als für die klassische topische Aufnahme auf der Haut extern. Das ist sicherlich getrennt voneinander zu betrachten. Meine Anmerkung ging jetzt weniger auf konkrete Produkte hin, sondern auf eine hinreichend klare Formulierung des Ausnahmetatbestands, den Sie in den Tragenden Gründen vorgeschlagen haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt zu den Salben, sicherlich auch zu den Fragen der Galenik bei Salben und anderen Dingen, Herr Professor Augustin, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Vielen Dank. – Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, für die ich mit Professor Kaufmann spreche, hatte den G-BA darauf hingewiesen, dass topische Dermatika generell von der Substitution auszunehmen sind. Hier liegt eine Alleinstellung vor, die es nur für diese Topika gibt, und die besteht darin, dass eben nicht nur der Wirkstoff, sondern das Vehikel, die Grundlage, zum Beispiel eine Salbengrundlage, die Wirkungen und auch das Nebenwirkungs- und Schadenspotenzial determinieren. Die Wirkung des Vehikels, der Grundlage, wird therapeutisch genutzt. Das ist eine Besonderheit in der Dermatotherapie, die sehr subtil ist und die auch zwischen verschiedenen ähnlich wirkenden Dermatika deutliche Unterschiede bietet. Weil es nicht nur um die Konzentration am Wirkort, sondern um die therapeutisch genutzte Eigenwirkung der Vehikel geht, verbietet sich für uns ein Austausch verschiedener Grundlagen im therapeutischen Sinne zur Abwendung von Wirkverlusten und auch von Schaden für den Patienten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Maaser, bitte.

**Frau Maaser:** Haben Sie bestimmte Wirkstoffgruppen, für die das besonders zutrifft? Haben Sie da Erkenntnisse? Oder gilt das generell?

**Herr Prof. Dr. Kaufmann (DDG):** Vielleicht kann ich als Präsident der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft dazu Stellung nehmen. Es geht uns überhaupt nicht um den Wirkstoff, es geht auch gar nicht um die Galenik, sondern es geht um die Grundlage, die eine therapeutische Eigenwirkung hat. Das ist unserer Auffassung nach bisher unberücksichtigt. Es ist kein Konstruktionsfehler ihrer Empfehlung, sondern einfach nicht berücksichtigt. Das wäre unser Aufgreifkriterium für Ihre 2. Tranche. Wir bitten, das mit aufzunehmen. Wir bitten, die Frage zu beachten, zu bearbeiten und zu beantworten: Grundlagen von topischen Dermatika als Wirkprinzip sind abhängig vom Alter des Patienten, von der Lokalisation des Patienten. Es ist ein Unterschied, wenn ich ein Therapeutikum einsetze, welche Grundlage ich bei einem Baby mit Windeldermatitis, einem Jugendlichen mit einer Aknehaut oder einem betagten Patienten mit atrophischer, also dünner, trockener, reizbarer Altershaut zu wählen habe. Es spielen das Alter, die Lokalisation, aber auch die Akuität der Erkrankung eine Rolle. Es ist ein Unterschied, ob ich ein chronisches, verschwieltes, wie wir sagen, ein tyloisch rhagadiformes Handekzem eines Maurers oder ein akutes nässendes Ekzem oder ein Ekzem im Rahmen einer atrophischen Dermatitis, also einer Neurodermitis, habe; da braucht es ganz andere Grundlagen. Es kann desaströse Folgen für den Patienten haben, wenn die Grundlage falsch gewählt ist, und es kann eine therapeutische Eigenwirkung haben, wenn sie richtig gewählt ist. Das ist der Punkt, auf den wir hinweisen wollten. Dies ist unabhängig von der Galenik, die vielleicht in ganz anderen Bereichen, auch in der Gastroenterologie, eine Rolle spielen mag; das ist nicht unser Kriterium. Es geht um das Wirkprinzip der Grundlage. Wir bitten, dies zu berücksichtigen. Was die Verordnungsvolumina angeht, ist es in der Gesamtdimension irrelevant, ob Sie das aufnehmen oder nicht. Aber für die Dermatologie und die Patienten ist es in hohem Maße relevant.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kaufmann. – Nachfrage dazu, Herr Lack.

**Herr Lack:** Gibt es hierzu irgendwelche Untersuchungen, ganz konkrete Daten, dass es hier Probleme gibt? Ich kann es grundsätzlich nachvollziehen. Es ist einfacher, so etwas intensiver zu beraten und zu diskutieren, wenn es tatsächlich Untersuchungen dazu gibt. Sie sagen, je nach Konstellation beim Patienten kommt die eine oder die andere Salbengrundlage infrage. Ist das denn untersucht, oder sind das Erfahrungswerte, dass man sagt, bei dem einen Patienten ist es eher diese Salbengrundlage und bei dem anderen eher diese Salbengrundlage? Wenn man das mit Daten unterfüttern könnte, wäre es leichter, über so etwas im Weiteren zu beraten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu antworten? – Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Daten gibt es auf zwei Levels. Die eine Frage ist: Gibt es eine Evidenz dafür, dass an der Haut hautphysiologisch verschiedene Vehikel unterschiedliche Wirkungen hervorrufen? Da gibt es vergleichende Studien. Wir haben aber eben auch versorgungswissenschaftliche Daten, dass sich das in der Versorgung auswirkt. Über 90 Prozent der Betroffenen mit Neurodermitis – das sind vier Millionen, davon zweieinhalb Millionen Kinder in Deutschland – haben zum Beispiel bereits erlebt, dass eine Unverträglichkeit



eines Vehikel vorliegt, unbenommen vom Wirkstoff. Das ist ein versorgungsrelevanter Vorgang, den wir tatsächlich in Zahlen fassen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blume, bitte.

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Ich möchte das gerne unterstützen. Ich habe zwar dazu nicht Stellung genommen, aber von einer anderen Seite betrachtet sollte man sich vor Augen führen, dass diesem Grundprinzip folgend auch die Zulassungskriterien für Dermatika völlig anders sind als sonst für generische Produkte. Bei den Dermatika ist nämlich eine im klassischen Sinne bezugnehmende Zulassung nicht die Regel, sondern die müssen mit eigenen klinischen Daten zugelassen werden. Das ist auf das zurückzuführen, was Herr Kaufmann und Herr Augustin vorhin sagten. Dabei weise ich – das nehmen Sie mir jetzt bitte nicht übel – darauf hin, dass natürlich die Salbengrundlage Teil der Galenik ist. Für mich ist das Teil der Galenik. Man weiß eben – das ist durch Daten sehr gut belegt –, dass der Zubereitungsform, der Grundlage, aber auch der Verarbeitung ein Beitrag zur Wirksamkeit zukommt, den man im Sinne einer bezugnehmenden Zulassung auf ein Referenzpräparat, das Originalpräparat oder wie auch immer, nicht nachweisen kann, sodass es eine eigenständige Zulassung ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Hörsken, bitte.

**Frau Hörsken:** Nur noch einmal zur Konkretisierung. Sie sprechen jetzt nicht von unterschiedlichen Salbengrundlagen, also auch familiär unterschiedlich, O/W, W/O usw., sondern Sie sagen, dass diese Auffälligkeiten auch bei Zugehörigkeit zu der gleichen Familie der Wirkstoffgrundlage auftreten. – Das wäre meine erste Frage.

Die zweite Frage ist, ob, was Herr Lack schon einmal in einem anderen Zusammenhang gefragt hatte, Ihnen Erkenntnisse vorliegen, dass in der Tat spezifische Dermatika in den Apotheken ausgetauscht werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Zur ersten Frage: Ja, natürlich sind die Unterschiede zwischen verschiedenen – wenn Sie das so nennen wollen – Familien größer, zum Beispiel zwischen einer Creme und einer Paste. Aber auch innerhalb der Gruppe der Cremes gibt es relevante Unterschiede in der Verträglichkeit und auch in der Patientenpräferenz. Dazu haben wir Studiendaten, die besagen, dass nicht eine Creme sogar mit dem gleichen Wirkstoff einer anderen gleichzusetzen ist. Das spielt sogar bei Fertigarzneimitteln eine Rolle, etwa den topischen Glukokortikosteroiden; da kennen wir das.

Zur zweiten Frage: Welche Versorgungsvolumina sind damit auf der Ebene der Verordnung gemeint? Wir haben jüngste Daten von IMS über die Verordnung der topischen Dermatika der letzten zwölf Monate bekommen. Hier wissen wir lediglich, wie es um die Rabattverträge bestellt ist. Von den 240 Millionen Euro Jahresverordnungsvolumen wurden lediglich 8 Millionen im Zusammenhang mit Rabattverträgen verordnet. Das sind gerade einmal 3 Prozent. Sie können sehen, wie gering im Vergleich zu einer wirklich großen Versorgungsrelevanz das zu erwartende Einsparpotenzial dabei ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Hörsken, eine Nachfrage?

**Frau Hörsken:** Bei meiner Frage ging es nicht um das Einsparpotenzial. Vielmehr hatten wir uns in verschiedenen Diskussionen generell die Frage gestellt, ob Apotheken tatsächlich Dermatika, und hier spezifische, zum Beispiel gegen Psoriasis, oder Ähnliches austauschen, ob das tatsächlich stattfindet. Denn wie Sie schon ausführten, handelt es sich nicht um generische Produkte. Bei einem Austausch wird auch immer geschaut: Kann ich die Salben überhaupt vergleichen? Ich denke, es ist sicherlich ein Unterschied, ob Sie ein Diclofenac haben oder ob sie ein Antipsoriatikum haben, das Sie jetzt austauschen möchten. Vor diesem Hintergrund hatte ich die Frage gestellt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Augustin, noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Vielleicht kann ich es noch ergänzen. Jetzt habe ich Ihre Frage verstanden. Wir haben keine bundesweiten Daten darüber, wie häufig Substitutionen vorgekommen sind. Ich habe aber zehn Kasuistiken in petto mitgebracht, in denen eine solche Substitution mit dem Ergebnis eines fatalen Nebenwirkungsproblems, vor allem Kontaktallergien, aufgetreten ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich glaube, wir müssen uns damit noch einmal beschäftigen. Für mich ist interessant: Wenn Sie sagen, nur 3 Prozent sind im Rahmen von Rabattverträgen abgedeckt, so spricht dies dafür, dass man wegen der doch möglicherweise gegebenen Problematik, die Sie ansprechen, doch relativ zurückhaltend ist, die sich jedenfalls mir, wie Herr Lack es eben auch sagte, zunächst einmal erschließt, dass das Trägermedium einen gewissen eigenständigen Einfluss auf die menschliche Haut und möglicherweise auch damit verbundene Nebenwirkungen haben kann, das sehe ich hier in einem wesentlich stärkeren Maße als in anderen Bereichen. Insofern müssen wir das auf alle Fälle noch einmal auf die Agenda nehmen und müssen uns diese Problematik noch einmal sehr genau anschauen. Auch was Herr Blume eben sagte, dass man bezugnehmende Zulassungen nicht als Instrument nutzen kann, spricht rechtstechnisch für eine Annahme, der das, was Sie an faktischen Auswirkungen vortragen, rechtlich zugrunde liegt. Denn ansonsten wäre es überhaupt kein Problem, mit bezugnehmenden Zulassungen zu arbeiten. Es spricht also schon einiges dafür. – Herr Mörike, bitte.

**Herr Dr. Mörike (BPI):** Ich wollte es noch ergänzen. Es war jetzt hauptsächlich die Rede von topischen Dermatika. Ähnliches gilt für andere topische Arzneimittel oder Arzneimittel mit topischen Wirkstoffen, wobei es da nicht so sehr um die Grundlage geht, 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 ist als die Haut selber. Daher muss das beachtet werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dass der noch schwieriger zugänglich ist, das kann ich auch als Jurist unterstreichen. Den Rest prüfen wir dann.

Wir sind beim ersten Teil, Einwände zu den Kriterien zum Richtlinienentwurf. Weitere Einwände? – Frau Elixmann, bitte.

**Frau Elixmann:** Ich wollte auf die intravasalen Anwendungsformen zurückkommen. Herr Professor Blume, könnten sie konkretisieren, welche Probleme es bei der liposomalen Darreichungsform und welche sonstigen Retardierungsmöglichkeiten es gibt und was für Auswirkungen das für die Patienten haben könnte?

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Das mache ich sehr gerne. Es gibt bisher noch nicht sehr viele. Insofern – Herr Hecken hat das vorhin sehr differenziert dargestellt – ist für die meisten, ich würde sagen, 98 Prozent, der intravasalen Applikationsformen der Text, so wie Sie ihn geschrieben haben, zutreffend. Dies ist wirklich eine Sondergruppe. Die ist gerade für onkologische Arzneimittel entwickelt worden. Da gibt es zum Beispiel das Doxorubicin. Wenn man dieses onkologische Arzneimittel als einfache wässrige Lösung intravasal appliziert, dann hat das eine ausgesprochen kurze Halbwertszeit und verschwindet aus dem Plasma innerhalb von weniger als einer Stunde. Das heißt, man schießt die Konzentration hoch, und sie rauscht gleich wieder herunter, und der Wirkstoff ist praktisch aus dem Organismus verschwunden. Wenn Sie sie in eine Zubereitung mit pegylierten Liposomen hineinbringen – die sind an der Oberflächenstruktur noch einmal besonders modifiziert –, dann haben die eine Halbwertszeit von mehreren Tagen bis Wochen. Das heißt, da wird eine Applikation vorgenommen, und dann verschwindet der Arzneistoff aus dem Plasma ganz langsam. Außerdem kommt es zu einer anderen Verteilung im Organismus, wodurch man im Krebsgewebe die gewünschten höheren Konzentrationen erreicht. Ein wesentliches unerwünschtes Ereignis sind beispielsweise kardiale Nebenwirkungen, es hat eine Kardiotoxizität, die man auf diese Art und Weise dramatisch reduziert. Man hat also ein anderes Verteilungsverhalten im Organismus. Das ist sehr gut belegt. Hier gibt es, wie gesagt, erste generische Entwicklungen. Die sind – eine kleine Kuriosität am Rande – im letzten Jahr deswegen ins Stocken geraten, weil es das Originalpräparat wegen eines Problems im Herstellungsprozess nicht mehr gab. Das ist das Produkt Caelyx. Es ging in den USA durch alle Medien. Jetzt steht es wieder zur Verfügung. Jetzt kommen sicher die generischen Zubereitungen. Das ist wirklich eine Retardform, intravenös. Da wird aus den Liposomen langsam der Wirkstoff freigesetzt, und außerdem reichern sich die Liposomen in bestimmten Geweben an, sodass dort höhere Konzentrationen resultieren. Es ist überhaupt nicht mit einer normalen wässrigen Lösung dieses Arzneistoffs vergleichbar. Insofern sind diese Zubereitungen grundsätzlich anders zu handhaben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schmidt, bitte.

**Herr Schmidt:** Ich habe nur eine Frage als Ergänzung. Sehen Sie unter den liposomalen Wirkstoffen Unterschiede?

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Das ist eine sehr berechtigte und gute Frage. Es gibt zum Beispiel zum Doxorubicin zwei Originalpräparate. Ich kann Ihnen die Halbwertszeiten jetzt nicht genau sagen, aber das eine sind Wochen, und das andere sind Tage. Ich müsste den Handelsnamen nachsehen, ich weiß ihn jetzt nicht. Bei dem einen geht es innerhalb von drei, vier Tagen, bei dem anderen in Wochen aus dem Organismus heraus. Das liegt daran, dass die einen an der Oberfläche pegyliert sind, da sind kleine Zuckermoleküle drangebaut, und im anderen Fall sind es nicht pegylierte Liposomen, die den Wirkstoff schneller freigeben, und auch die Verteilung ist anders.

Zu der Problematik – um Ihrer nächsten Frage zuvorzukommen –, ob alle pegylierten gleich sind, kann ich Sie nur auf so etwas wie Biosimilars verweisen, auch da gibt es pegylierte Proteine. Der Pegylierungsgrad hängt sehr von der Technologie ab. Es gibt den Slogan „the product ist the process“, und da der Prozess von einem Unternehmen zum anderen nicht identisch ist, werden sie sich dort unterscheiden. Daher ist die schlechte Nachricht: Leider sind auch die pegylierten nicht von vornherein vergleichbar. Hierzu könnten klinische Studien durchgeführt werden. Da wird es bezugnehmende Zulassungen geben. Als unterstützendes Kriterium hatte ich gesagt, es gibt bei den Dermatika keine bezugnehmenden Zulassungen. Diese wird es hier geben, sodass man aus dieser auf Äquivalenz schließen kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Herr Schmidt. Sie wollten dann die zweite Frage stellen, die er schon vorweggenommen beantwortet hat. Herr Schmidt, dann stellen Sie jetzt die dritte Frage, und er beantwortet dann die dritte und vierte.

**Herr Schmidt:** Wie beurteilen Sie die Abweichungen innerhalb der Chargen ein und desselben Herstellers?

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Das ist eine abend- oder tagfüllende Veranstaltung. Ich habe dazu eine ganz klare Meinung: The product is the process. Wenn am Prozess Veränderungen vorgenommen werden, wird das Arzneimittel geändert. Die Beurteilung, ob die Änderungen im Einzelfall klinisch relevant sind oder nicht, kann man so generell nicht fällen. Das ist Aufgabe der Zulassungsbehörden. An Ihrer Stelle würde ich sagen, wenn die Zulassungsbehörden bestimmte Veränderungen als klinisch nicht relevant beurteilen, dann gibt es für Sie auch keine Veranlassung, von dieser abzuweichen, es sei denn, es gibt eine andere Evidenz. Allgemeiner kann ich die Frage nicht beantworten, denn jede Veränderung des Prozesses bringt das Risiko mit sich, dass sich das Produkt ändert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Diese allgemeine Aussage, Herr Blume, war so konkret, dass sie hilfreich ist. – Weitere Fragen, Anmerkungen zum ersten Komplex, Einwände zu den Kriterien und zum Richtlinienentwurf? – Herr Blume, bitte.

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Ich würde gerne auf einen Punkt, der aus Ihren Nachfragen hervorging, zurückkommen, nämlich die Frage: Welche Evidenzen erwarten Sie? Dazu hatten wir auch Stellung genommen. Sie schreiben ja, dass es sich um klinische Studien nach den Kriterien evidenzbasierter Medizin handeln sollte. Wir hatten in einem Expertentreffen auch diese Frage beleuchtet und sind zu der Auffassung gekommen, dass Sie auf jeden Fall im Sinne der Versorgungsforschung auch nicht interventionelle Untersuchungen einbeziehen sollten. Hintergründe und aus unserer Sicht schlagende Gründe dafür sind folgende. Es ist aus unserer Sicht ethisch und medizinisch bedenklich, eine Studie mit dem Ziel anzulegen, Therapieversager nachzuweisen. Aus diesem Grunde werden Sie Schwierigkeiten haben, eine Studie darauf zu powern, dass man diese Veränderungen und Therapieversager eindeutig in doppelblinden randomisierten Studien belegt. Aus diesem Grunde sind wir der Meinung, dass die nicht interventionellen Studien, die den Versorgungsalltag abbilden, hier das Mittel der Wahl sein sollten, natürlich mit den Kriterien der guten klinischen Praxis usw. Aber die nicht interventionellen Studien sind dabei, einen neuen Level der Qualität im Sinne der GCP-gerechten Durchführung zu erreichen. Solche Studien sind aus unserer Sicht das bes-

sere Medium, um entsprechende Erkenntnisse zu erbringen, als eine randomisierte doppelblinde klinische Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Blume, dass Sie das angemerkt haben. Sie haben das auch schriftlich vorgetragen, sodass wir das auf alle Fälle wägen müssen.

Dann kommen wir jetzt zum zweiten Teil, Einwände zu den vorgeschlagenen Wirkstoffen, hier insbesondere Argumente, aus denen sich Änderungsbedarf, möglicherweise Streichungen etc. pp. ergeben. Dann kommen wir zu den Therapiefeldern, bei denen eine abschließende Prüfung noch aussteht. Das wird hier sicherlich je nach Stellungnehmer ein Stück weit auseinanderlaufen. Wer möchte dazu vortragen? – Keine Streichungen? Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. Fragen von den Bänken? – Bitte schön, Herr Schulz.

**Herr Prof. Dr. Schulz (ABDA):** Ich wollte unsere Stellungnahme nicht wiederholen, weil Sie es eingangs gesagt haben. Wir haben eindeutig dafür plädiert und argumentiert und auch belegt, dass wir keine Notwendigkeit sehen, die Herzglykoside auf diese Liste zu setzen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay, das hatten wir auch schon als schriftliche Stellungnahme. – Dann kommen wir zu Punkt 3, Therapiefelder, bei denen eine abschließende Prüfung noch aussteht. Ich sage despektierlich immer: der Wunschzettel. Wer will jetzt möglichst flott noch auf die Liste? Wir haben eine ganze Reihe von Wünschen, Anregungen und zielführenden Hinweisen. – Bitte schön, Herr Zentgraf.

**Herr Dr. Zentgraf (Desitin):** Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** An dieser Stelle noch einmal herzlichen Glückwunsch zur Wahl zum Vorsitzenden des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie, als der Sie heute nicht hier sind! Gleichwohl sei es an dieser Stelle gesagt.

**Herr Dr. Zentgraf (Desitin):** Heute bin ich als Geschäftsführer der Desitin da. Aber vielen Dank. Insofern wird sich meine Aussage auf das Feld Epilepsie, auf die Antiepileptika, konzentrieren. Ich möchte dafür plädieren, dass die Liste auch aktuell schon um die wichtigsten Antiepileptika erweitert wird. Aus meiner Sicht gibt es da viele Wirkstoffe. Da sind sicherlich in erster Linie Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Levetiracetam und Lamotrigin zu nennen, die die Kriterien in ähnlicher Weise erfüllen, wie das bei Phenytoin der Fall ist, und anders als Phenytoin noch eine hohe Marktrelevanz haben. Beim Phenytoin werden etwa 150.000 Packungen pro Jahr in Deutschland abgesetzt, und – Herr Göcke wird mich da unterstützen – es werden kaum Patienten neu darauf eingestellt. Es sind stabile Patienten, Altpatienten. Dagegen werden mehr als zehnmals so viele Packungen an Valproinsäure jedes Jahr in Deutschland verordnet und auch eingesetzt. Durch die anderen Packungsgrößen und -reichweiten heißt das noch mehr als zehnmals so viele Patienten wie auf Phenytoin. Insofern gibt es erheblich mehr Relevanz.

Die Epilepsie generell ist eine schwerwiegende Erkrankung. Wir haben in unserer Stellungnahme – Frau Kuhn kann gerne auf ein oder zwei Schwerpunkte noch einmal eingehen – ausgeführt, wie gravierend die Konsequenzen eines Therapieunterbrechens im Sinne eines Status epilepticus sein können, der auch eine relativ hohe Mortalität – die Zahlen schwanken zwischen 3 und 33 Prozent – haben kann, also eine extreme Konsequenz bei einer Veränderung in der Therapie. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen sowohl aus Deutschland als

auch aus Kanada, die wir Ihnen eingereicht haben, wo nicht nur das, sondern auch eine mit dem Therapiewechsel im generischen Bereich verbundene Kostensteigerung aufgezeigt wurde. Insofern möchte ich nicht noch einmal im Detail auf die Studien eingehen, bin aber gerne bereit – Frau Kuhn ist da sicherlich noch kompetenter –, diese noch einmal zu erläutern, wenn zu diesen einzelnen Studien noch Fragen sind.

Worauf ich allerdings eingehen möchte, ist der Kostenaspekt. Ich glaube, dass auch die Kostenträger davon profitieren können, wenn die Substitution bei Antiepileptika generell abgeschlossen wird. Wenn wir einmal die Zuweisungen im Morbi-RSA einfach als Anhaltspunkt nehmen, so gibt es eine Sonderzuweisung in der Größenordnung von 1.700 Euro für jeden Epilepsiepatienten. Wenn wir das in Relation zu dem setzen, was ein generisches Valproat mit knapp 100 Euro, ein generisches Carbamazepin mit knapp 200 Euro oder auch ein Lamotrigin in einer ähnlichen Größenordnung kostet, dann sind das doch bei weitem die geringeren Kosten. Es wird hier schon deutlich, dass eher die Gefahr besteht, dass bei einem Therapieversagen Sekundärkosten im Hospitalbereich oder durch ein Umsetzen auf ein nicht austauschbares, noch geschütztes Arzneimittel bis zu 3.000 oder 5.000 Euro Jahrestherapiekosten entstehen, und alles AVP. Das heißt, die genannten Kosten im generischen Bereich vermindern sich noch relevant um Zuzahlungen und um Zwangsrabatte.

Also ein klares Plädoyer: Man kann da nicht nur helfen, sondern man kann sogar auch aktiv sparen. Um einem möglichen Gegenargument oder einer Frage gleich zu begegnen: Ja, Antiepileptika werden auch bei anderen Indikationen eingesetzt. Aber die Antiepileptika, die ich vorhin konkret aufgeführt habe, werden primär und fast ausschließlich in der Epilepsie eingesetzt. Es gibt nur zwei Produkte der N03A-Gruppe, die überwiegend außerhalb der Epilepsie eingesetzt werden. Das sind Gabapentin und Pregabalin. Alle anderen Antiepileptika tragen ihren Namen zu Recht.

Insofern kann man auch von dieser Seite her davon ausgehen, dass eine N03A-Verordnung in der Apotheke für einen Epilepsiepatienten abgegeben wird. Insofern sollte da generell mit den beiden genannten Ausnahmen auch die Substitution nach Möglichkeit jetzt schon auszuschließen sein.

Abschließend bleibt mir der Verweis auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, aber auch der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, die klipp und klar sagen, es spricht nichts gegen eine Neueinstellung auf ein Generikum, aber bei einem eingestellten Patienten sind auch zwischen wirkstoffgleichen Produkten Wechsel zu vermeiden und haben nur dann stattzufinden, wenn sie medizinisch durch den Arzt initiiert sind. Leider findet dieses durchgehende Nec-aut-idem dann nicht statt, zumindest nicht bei 100 Prozent der Patienten. Das liegt an verschiedenen Faktoren. Das liegt zum einen sicher an einem gewissen Druck, der auf der Ärzteschaft lastet, Nec-aut-idem-Raten zu reduzieren, zum anderen aber auch daran, dass der nachverordnende Hausarzt anders als der Neurologe oft nicht so sehr um die Besonderheiten und Spezifitäten dieser Arzneimittel weiß und es auch einmal vergisst.

Insofern ein klares Plädoyer, Antiepileptika, die genannten Wirkstoffe Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Levetiracetam und Lamotrigin, gehören aus unserer Sicht auch schon heute auf die Liste.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Zentgraf. – Gibt es dazu Fragen? – Herr Hummel.

**Herr Hummel (UCB):** Ich würde gern eine kurze Ergänzung zum Vortrag von Herrn Zentgraf machen, bevor wir zu den Fragen kommen. Ich stimme uneingeschränkt allem zu, was Herr Zentgraf vorgetragen hat. UCB Pharma sieht es exakt gleich. Die erste Ergänzung, die ich habe, ist folgende. Herr Zentgraf hat angeführt, dass gerade bei Status epilepticus Letalitätsraten bis zu 30 Prozent auftreten. Hinzu kommt, dass, wenn nach langjähriger Anfallsfreiheit ein Anfall wieder auftritt, dies weitere schwerwiegende Folgen hat: den Verlust der Fahrerlaubnis, Verlust der Erwerbsfähigkeit. Sie können im Anfall schwere Frakturen erleiden, Patienten ziehen sich zurück, sie haben Depression, Stigmatisierungen. Die Auswirkungen sind, auch wenn es nicht tödlich ausgeht, für den Patienten sehr schwerwiegend.

Der andere Hinweis betrifft das Thema Studien, falls diese Frage kommen sollte. Unabhängig davon, ob eine breite oder eine enge therapeutische Wirksamkeit der Substanz vorliegt, liegen Daten, Studien und Untersuchungen vor, die ganz eindeutig zeigen, dass durch den Wechsel eines Antiepileptikums von einem Präparat auf das andere bei vielen Patienten eine Verunsicherung eintritt und dadurch oft die Compliance gefährdet ist. Gefährdete Compliance bedeuten dann nicht regelmäßige Einnahme und dass kein Anfallsschutz sichergestellt werden kann und es somit dann eben auch zu Durchbruchanfällen kommen kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen der Bänke zu dem Komplex Antiepileptika? – Frau Maaser, bitte.

**Frau Maaser:** Sehen Sie einen Unterschied in den verschiedenen Darreichungsformen hinsichtlich des Gefährdungspotenzials?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Zentgraf.

**Herr Dr. Zentgraf (Desitin):** Man kann, wenn man es von der pharmazeutischen Seite betrachtet, die retardierenden Darreichungsformen sicherlich besonders hervorheben, weil die in der Regel nicht über Bioäquivalenzstudien alleine zugelassen werden, sondern zusätzlich Phase-III-Studien erforderlich sind. Insofern sind sie ähnlich wie die Topika zu sehen, sie sind keine gleichen Produkte, sondern mehr oder weniger fast unabhängig voneinander zugelassen worden. – Das ist der eine Aspekt.

Auf der anderen Seite hat Herr Hummel schon darauf hingewiesen, dass es diese Ergebnisse sowohl für retardierte Darreichungsformen gibt, aber auch für pharmakokinetisch relativ einfache Produkte. Ich will einmal das Topiramamat nennen, zu dem es umfassende Studien gibt und man sagt, die Pharmakokinetik ist nicht so komplex. Dennoch konnte man zeigen, dass sowohl Kosten als auch Nebenwirkungen nach einem Zwangsswitch – viele dieser Studien stammen aus Kanada – erheblich häufiger wurden. Im Prinzip gilt das für alle reinen Antiepileptika.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Maaser? – Danke schön. Weitere Fragen zu diesem Komplex sehe ich nicht. Dann nehmen wir auch dies mit in die Beratungen. Weitere Stellungnehmer? – Herr Tuschl.

**Herr Dr. Tuschl (Astellas):** Ich möchte kurz zum Wirkstoff Tacrolimus vortragen, einem Immunsuppressivum. Hierzu führt der G-BA in den Tragenden Gründen aus, dass eine abschließende Prüfung der Kriterien für die Aufnahme in die Wirkstoffliste noch nicht möglich war. Ich möchte hier noch einmal sagen, dass das aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar

ist, denn der eng verwandte Wirkstoff Ciclosporin steht bereits auf der Liste, und es gibt keine medizinisch-pharmazeutischen Gründe, die Tacrolimus und Ciclosporin hinsichtlich des unkontrollierten Austauschs in der Apotheke unterscheiden würden. Deswegen möchte ich, auch im Sinne der Patientensicherheit, noch einmal dafür plädieren, Tacrolimus bereits in der 1. Tranche in die Liste aufzunehmen. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Tuschl. – Frau Dr. Haas, bitte.

**Frau Dr. Haas:** Was verstehen Sie unter „unkontrolliertem“ Austausch? Wenn es um Substitution geht, gibt es immer ganz bestimmte Voraussetzungen.

**Herr Dr. Tuschl (Astellas):** Darunter verstehe ich, dass der Arzt namentlich ein bestimmtes Produkt verordnet, der Apotheker aber ein anderes Produkt abgibt, ganz einfach. Dies passiert in der Realität relativ häufig, denn es gibt mittlerweile generische Produkte mit diesem Wirkstoff, und es gibt mittlerweile viele Rabattverträge, auch diesen Wirkstoff abdeckend. Es passiert relativ häufig, dass der Arzt ein bestimmtes Produkt verordnet und der Apotheker aber rabattvertragsinduziert ein anderes Produkt abgibt, weil der Arzt vergessen hat oder nicht daran gedacht hat, „aut idem“ auf dem Rezept anzukreuzen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Haas, bitte.

**Frau Dr. Haas:** Aber sie meinen nicht, dass die Wirkstärke und die anderen Voraussetzungen, die formuliert sind, verletzt werden, oder?

**Herr Dr. Tuschl (Astellas):** Nein, das meine ich nicht.

**Frau Dr. Haas:** Ich dachte schon.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Anmerkungen dazu? – Das ist nicht der Fall. Dann werden wir uns auch mit Tacrolimus als möglichem Sonderfall beschäftigen müssen. – Weitere Anmerkungen?

**Herr Dr. Mörke (BPI):** Ich wollte, um hier spezifisch zu werden, zu den allgemeinen Punkten, die ich vorhin schon vorgebracht habe, auf den Wirkstoff Mesalazin oder auch den Wirkstoff Budesonid eingehen wollen, die als Generika angewendet werden und deswegen auch hier topische Wirkung haben, insbesondere deswegen, weil sie am gleichen Ort, an dem sie wirken, auch wieder abgebaut werden. Deswegen sind die Freisetzung und das Freisetzungsprofil dieser Präparate, die sehr unterschiedlich sein können, relevant. Deswegen darf eine Austauschbarkeit nicht nur aufgrund der Wirkstoffgleichheit stattfinden, sondern muss auch noch die anderen Bestandteile, das heißt die präparatspezifischen Eigenschaften, mit in Betracht nehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Blume.

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Ich möchte an die Frage von Frau Maaser anknüpfen, die konkret auf die Antiepileptika bezogen war. Ich möchte es gern etwas allgemeiner formulieren. Es gibt Indikationsbereiche, bei denen es darauf ankommt, dass der Patient möglichst gleichmäßige Blutspiegel erzielt, um eine gute Wirksamkeit zu haben. Dazu gehören natür-



lich die Antiepileptika, weil man dort einen Anfallsschutz erreichen will. Dazu gehören die Opiode, weil man dort eben eine Schmerzkontrolle erreichen möchte. Hierzu würden auch noch andere Gruppen gehören, die wir auch in der Stellungnahme aufgeführt haben.

Die Entwicklung von Retardarzneimitteln hat zwei Ziele, nämlich einmal, dass möglicherweise eine zu schnelle Anflutung verhindert wird, die unerwünschte Arzneimittelwirkung hervorrufen kann, und als Zweites eine Verlängerung der Wirksamkeit, indem die Spiegel länger aufrechterhalten werden. Diese Arzneimittel werden auch generisch zugelassen. Da muss man sich vor Augen führen, dass bisher bei der Zulassung solcher Arzneimittel die Frage, wie schnell die Wirkung bei einer Dauermedikation, also im Steady State, absinkt, nicht Gegenstand der Prüfung im Zulassungsverfahren ist. Das führt bei den Antiepileptika und bei den Opioiden zu dem sogenannten End-of-Dose-Failure, also dass man am Ende des Dosierungsintervalls ein Absinken unter die benötigte Konzentration erreicht und damit wieder verstärkt Durchbruchschmerzen oder auch epileptische Anfälle auftreten können. Das ist ein literaturmäßig sehr gut belegtes Kriterium. Ich weiß nicht, ob sie Google noch benutzen. Dann könnten sie dort „end of dose failure“ eingeben, und dann werden Sie finden, dass zum Beispiel bei Fentanyl-Pflastern etwa 25 Prozent der Patienten das Pflaster nicht über drei Tage tragen können, sondern alle zwei Tage wechseln müssen, weil die Konzentration schon zu stark absinkt. Das ist ein immanentes Problem bei den Indikationen, bei denen es individuell darauf ankommt, möglichst gleichmäßige Spiegel zu erreichen, Slogan „the flatter the better“ die Plasmaprofile. Das gilt für die Antiepileptika, das gilt für die Opiode, das gilt aber auch für einige andere Bereiche. Dort sind die Retardarzneimittel in der Tat nicht austauschbar, weil dies kein Zulassungskriterium ist. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Blume. – Weitere Wortmeldungen, Anmerkungen, Fragen? – Niemand mehr. Ich will kurz zwei, drei Takte zu den Opioiden sagen. Ich hatte gesehen, dass die Bürger Initiative Gesundheit dazu Stellung genommen hatte. Mit den Opioiden wollen wir uns beim nächsten Mal beschäftigen. Sie haben durch ihre Petition eigentlich dazu beigetragen, dass es diese Substitutionsausschlussliste geben sollte. Jetzt sagen sie, wir warten wieder und werden hintangestellt. Gibt es noch irgendwelche speziellen Anmerkungen zu dem Komplex Opiode, oder können wir das auf das beschränken, was in den schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen wurde? Es ist ganz wichtig, diesen Punkt noch einmal aufzugreifen, der auch in der Politik immer nachgefragt worden ist. Wir machen ja noch weiter. Es gibt ein neues Stellungnahmeverfahren. – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Professor Blume, ich habe eine Nachfrage. Müsste ich nicht als Arzt davon ausgehen, wenn es ein Massenphänomen ist, dass die Behörde dann die Dosierungsanweisung in der Fachinformation des Generikums ändert?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Blume.

**Herr Prof. Dr. Blume (DPHG):** Ja, das ist eine gute Frage. So könnte man möglicherweise ein solches Problem angehen. Ob man es wirklich lösen kann, weiß ich nicht. Aber das Problem ist, dass bei generischen Arzneimitteln die Fachinformation und die Gebrauchsinformation identisch sind. Es gibt da Mustertexte, nach denen dann alle die gleichen Fachinformationen haben, sodass dort eine Individualisierung in dem Sinne, wie Sie es angesprochen haben, nicht erfolgt. Es ist zu erwarten, dass mit der im Moment in der Revision befindlichen neuen Guideline für die Entwicklung und Zulassung von Retardarzneimitteln die Frage des

Absinkens der Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls zum Zulassungskriterium wird. Ich sage das so vorsichtig. Wir erwarten diese Guideline noch in diesem Jahr. Es gibt nämlich eine internationale Diskussion – in den USA ist das so; die haben aber andere Kriterien für die Einmalapplikation –, auf Mehrfachapplikationen ganz zu verzichten. Dann hätte man diese Information nicht.

Aber konkret zu Ihrer Frage: Das wird nicht durch eine Änderung der Dosierungsanweisung berücksichtigt, dass man also sagt, dieses Retardarzneimittel muss alle 8 Stunden gegeben werden, dass andere alle 12 Stunden oder 13 und 11 Stunden, was für den einzelnen Patienten ein Problem sein kann. Es muss nicht bei allen Patienten ein Problem sein, was auch wieder ein Problem ist. Ich sagte vorhin, 75 Prozent der Patienten können das Fentanyl-Pflaster problemlos drei Tage tragen, aber 25 Prozent eben nicht. Insofern kann man es derzeit leider über eine individualisierte Fachinformation oder Gebrauchsinformation für den Patienten nicht lösen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Grell?

**Frau Dr. Grell:** Vielleicht verstehe ich die Information des BfArM einfach falsch. Ich hatte da so mitgenommen, dass alles das, was therapierelevant ist, doch in die Zulassung von Generika einfließt. 25 Prozent halte ich für eine so hohe Anzahl auch an Nebenwirkungsmeldungen, die dann eingehen müssten, dass ich das schwer nachvollziehen kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Blume.

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Ja, ich kann Ihre gewisse Empörung, dass das nicht öffentlich vorgetragen ist, durchaus nachvollziehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell ist noch nicht empört.

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Dann weiß ich nicht, wie es aussieht, wenn sie empört ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell hat ganz lieb und subtil nachgefragt.

**Herr Prof. Dr. Blume (DPhG):** Die Sorge, die dahintersteht, kann ich sehr gut nachvollziehen. Es ist tatsächlich so. Wir müssen uns immer vor Augen führen, Zulassungen beziehen sich auf Studien, die unter ganz bestimmten Bedingungen durchgeführt werden und bei denen, gerade bei Bioäquivalenzstudien, Vergleiche von Darreichungsformen durchgeführt werden, die zugegebenermaßen das beste Kriterium sind, um überhaupt Unterschiede entdecken zu können. Später aber, in der tatsächlichen praktischen Therapie, stellt sich dann heraus, dass eine Studie mit vielleicht 36 Patienten oder Probanden, die ein Fentanyl-Pflaster bekommen haben, von denen dann zwei gegen Ende des Dosierungsintervalls unter die Grenze abgesunken sind, durch die entsprechende Fallzahl statistisch nicht mehr relevant ist. Der Bioäquivalenznachweis ist immer eine Mittelwertbetrachtung. Ich würde sagen, bei 25 Prozent ist das schon beachtlich. Es ist schon erstaunlich, dass das nicht aufgefallen ist. Möglicherweise hat man das dadurch überspielt, dass man nicht mit 36, sondern nachher mit 68 Patienten oder Probanden diese Studie hat durchführen müssen, um die statistischen Kriterien zu erfüllen. Das Problem ist – vielleicht sollte man auch das sagen –, der Epileptiker merkt, wenn er ein End-of-Dose-Failure-Phänomen hat, weil er Anfälle bekommt. Auch der

Schmerzpatient merkt, wenn er einen Durchbruchschmerz hat. Das ist anders als bei anderen Indikationen. Bei KHK oder Ähnlichem merkt der Patient es nicht. Aber der Schmerzpatient merkt das. Insofern ist das nachher das Problem des individuellen Patienten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wilken.

**Herr Dr. Wilken (BPI):** Man müsste bei dieser Fragestellung noch berücksichtigen, dass der Hintergrund einfach etwas anders ist. Bei der Zulassung eines Generikums geht es darum, auf einem überschaubaren Verwaltungsweg einen Marktzugang zu ermöglichen. Dabei wird dann darauf geschaut, ob dieses Präparat mit dem anderen Präparat im Wesentlichen vergleichbar ist. Hier kommen wir in der Versorgung dem Patienten deutlich näher. Hier geht es um die Frage, ob ein spezifisches Präparat gegen ein anderes Präparat dezidiert ausgetauscht werden kann. Mit dieser Fragestellung beschäftigt sich die Zulassungsbehörde in dieser Tiefe nicht. Deswegen können an dieser Stelle ab einer gewissen Detailtiefe genau die Probleme auftauchen, über die wir hier heute sprechen. Es gibt für bestimmte Wirkstoffe, für Critical Drugs, für Critical Indications, den Punkt, dass die Betrachtungstiefe, die in der Zulassung für die individuelle Entscheidung durchgeführt wird, ob ein Austausch im konkreten Fall möglich ist, nicht ausreicht. Genau über diese Beispiele sprechen wir. Man muss sich einfach die Frage stellen: Was ist die Tiefe, mit der die Zulassungsbehörde das betrachtet? Da geht es lediglich um den Marktzugang, also die Frage: Darf das Präparat auf den Markt kommen, kann es sich auf die Studien eines anderen Präparats beziehen, gibt es hinreichende Gründe dafür, dass man Parallelen zieht? Wir sprechen hier über einen deutlich näher an der Versorgung des Patienten stehenden Fall, also um die Frage, ob zwei konkrete Präparate in der Apotheke dezidiert gegeneinander ausgetauscht werden können. Das kann man nur sehr bedingt im Hinblick darauf beantworten, dass man sagt: Na ja, sie haben doch die generische Zulassung, deswegen sind sie doch komplett gleich. – Das geht eben nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wilken. – Weitere Anmerkungen zu diesem Komplex, Fragen? – Sehe ich keine.

Dann kommen wir zu Punkt 4 und 5, ergänzende Hinweise auf weitere Wirkstoffe zur Listung in der Substitutionsausschlussliste und sonstige Einwände. Wer möchte? – Herr Ingenhaag.

**Herr Dr. Ingenhaag (GSK):** Hallo, Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wie besprochen, möchten wir nicht noch einmal die komplette Stellungnahme durchgehen. Bezugnehmend auf die Diskussion von retardierenden Formen hat GlaxoSmithKline Ropinirol in retardierter Form zur Behandlung des Morbus Parkinson vorgeschlagen, begründet dadurch, dass es einen Mangel an Zulassungskriterien gibt, um eine kontinuierliche und gleichförmige Wirkstofffreisetzung und Absorption bei generischen Wirkstoffen gewährleisten zu können. Zum anderen nehmen wir Bezug auf das, was Sie in den Tragenden Gründen schon angeführt haben, nämlich die Inhalativa, hier als Beispiel das Salmeterol/Fluticasonpropionat als Wirkstoffkombination. Begründet wird dies dadurch, dass bei Inhalativa ein sehr enger Zusammenhang zwischen dem Wirkstoff und dem Applikationssystem vorhanden ist. Dadurch resultiert eine Abhängigkeit zwischen der korrekten Anwendung und der klinischen Anwendung des Präparats. Zahlreiche Studien zeigen, dass es häufig zu Anwendungsfehlern kommen kann. Wir sehen durch die Substitutionsausschlussliste die Möglichkeit, die Versorgungssicherheit und den Therapieerfolg zu sichern.

Weiterhin hatten wir in unserer Stellungnahme schon kurz erwähnt, dass es auch in anderen Ländern diese Überlegungen gibt, um Therapieerfolg und Versorgungssicherheit bei der Behandlung von Asthma- und COPD-Patienten mit Inhalativa zu sichern. Wir haben in der Stellungnahme als Beispiel Frankreich, Spanien und Finnland aufgeführt. In der Zwischenzeit hat GSK eine detailliertere Bestandsaufnahme der Versorgung mit Inhalativa in Europa und insbesondere Substitution und Substitutionsausschluss durchgeführt. Das können wir Ihnen bei Interesse gern kurz erläutern und auch zur Verfügung stellen. – Danke schön.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Müller.

**Herr Dr. Müller (GSK):** Ich würde gern etwas ergänzen, und zwar etwas detaillierter, um es verständlich zu machen, für das Fluticasonpropionat/Salmeterol. Da gibt es mittlerweile drei Inhalationssysteme, einmal das Originalpräparat aus unserem Haus, und zwei weitere, die sich unter anderem erheblich in der Anwendung unterscheiden. Bei den Inhalativa ist ja die Krux, dass es nicht eine Tablette ist, da sprechen wir nicht von retardierten Formen oder anderen Dingen. Sondern wenn die Vorbereitung mit dem Inhalator nicht gelingt oder der Patient es nicht koordinieren kann, weil er ein neues Device hat, das ausgetauscht wurde, vielleicht durch einen Rabattvertrag, besteht natürlich schon eine Gefährdung für den Therapieerfolg und die Compliance.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Sie stellen hier also weniger auf den Wirkstoff ab als auf das Vehikel, mit dem der Wirkstoff in den Körper transportiert wird, also das Gerät. – Weitere Anmerkungen? – Herr Zentgraf, noch einmal.

**Herr Dr. Zentgraf (Desitin):** Mit der Vorbemerkung, dass ich hier nicht wirklich inhaltlich kompetent bin und kurz auf den BPI-Standpunkt wechsele. Mich wundert ein bisschen, dass der Wirkstoff Methotrexat nicht auf der Liste ist. Methotrexat wird in der Rheumatologie und auch in der Onkologie breit eingesetzt. Es gibt sehr unterschiedliche Dosierschemata und durchaus potentielle Patientengefährdung im Hinblick auf falsche Anwendung, wenn es zum Vermischen der Indikationsgebiete kommt. Nur damit es sich im Protokoll wiederfindet, ohne dass ich jetzt weitere Nachfragen beantworten kann: Methotrexat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es dazu Nachfragen? Weitere Punkte? – Herr Grußendorf.

**Herr Prof. Dr. Grußendorf (DGE):** Es geht um das Hormon Thyroxin. Zusammen mit meinem Nachbarn Professor Luster von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin sind wir für die Thyreologie, für die Schilddrüsen-therapie und -diagnostik, in Deutschland zuständig. Sie alle kennen natürlich die Schilddrüsenunterfunktion, die substituiert werden muss. Glücklicherweise haben wir da sehr gute Möglichkeiten, aber haben dadurch, dass das Thyroxin häufig substituiert wird, damit Probleme. Es handelt sich um circa 800.000 Patienten mit einer Hypothyreose durch Autoimmunerkrankung. Dazu kommen 1 bis 2 Millionen operierte Schilddrüsenpatienten. Das ist also ein relativ großer Patientenkreis.

Die Übersubstitution und die Untersubstitution sind beide nicht gut für den Patienten. Es kommt bei der Übersubstitution zu Herzkreislaufproblemen, Lungenproblemen, bei der Untersubstitution zu Veränderungen des Fettstoffwechsels. Deswegen sollte die Substitution schon über eine lange Zeit, meist lebenslang, konstant bleiben. Wir haben die Möglichkeit,

das über das TSH zu kontrollieren, das Hormon, das aus der Hypophyse den Regelkreis überwacht. Wir sehen sehr häufig, wenn tatsächlich Patienten andere Thyroxinpräparate einnehmen, dass sich das TSH in Richtung Hypo- oder Hyperthyreose verändert. Es ist im Grunde vollkommen gleich, welches Präparat Sie dauernd nehmen. Aber da wir wissen, dass die Dosis des Stoffes zwischen 80 und 125 Prozent schwankt, ist es klar, dass bei einem Wechsel des Präparats es zu diesen Veränderungen kommen kann. Aus diesem Grund sind wir der Meinung, dass gerade bei Patienten mit Hypothyreose auf jeden Fall bei dem Präparat geblieben werden sollte.

Ein zweiter Komplex ist die Therapie der Struma. Es gibt eine große Studie, die zeigt, dass die medikamentöse Therapie der Struma sinnvoll ist. Das sind die Präparate mit einer Kombination von Thyroxin und Jodid, und sie sollten ebenfalls nicht ausgetauscht werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es zur Schilddrüse Nachfragen? – Keine. Auch sie nehmen wir in die Liste der zu überprüfenden Tatbestände auf. – Weitere Fragen aus dem Auditorium? – Auch das ist nicht der Fall. Dann können wir an dieser Stelle die Anhörung schließen.

Ich bedanke mich ganz herzlich, dass Sie – das ist das Wesentliche – schriftliche Stellungnahmen abgegeben haben und einige wichtige Punkte mit uns noch einmal diskutiert haben. Ich nehme auf, dass wir uns noch einmal mit den intravasalen Anwendungen in ganz speziellen Fallkonstellationen beschäftigen müssen, dass wir uns – ich sage es einmal als Jurist – noch einmal mit der Salbenproblematik und topisch anzuwendenden Arzneimitteln beschäftigen müssen. Zum einen betrifft dies die eigenständigen Wirkungen, die mit dem Trägermedium verbunden sind, zum anderen, was sonstige Wirkmechanismen angeht. Von Herrn Tuschl ist sehr massiv auf das Problem Tacrolimus hingewiesen worden. Herr Zentgraf hat eine Überprüfung der meisten Antiepileptika angemahnt. Er hat hier nur zwei Ausnahmen gesehen, über die aus seiner Sicht nicht diskutiert werden sollte. Mit Blick auf die Schilddrüsenmedikation haben wir einige Anregungen gehört. Wir haben insgesamt – damit das nicht geschludert wird – den Hinweis auf die von Ihnen abgegebenen Stellungnahmen, in denen ganz konkret gesagt wird, was aus Ihrer Sicht noch aufzunehmen sei. Wir haben auch zur Kenntnis genommen – das war der Hinweis von Herrn Schulz von der ABDA –, dass unter Punkt 2, Einwände zu den vorgeschlagenen Wirkstoffen, aus Sicht der ABDA eine Gruppe, die wir aufgenommen haben, noch einmal kritisch hinterfragt werden sollte. Damit haben wir grob zusammengefasst das Ergebnis.

Ich bedanke mich ganz herzlich. Wir werden auf dieser Basis zu entscheiden haben, werden zu diskutieren haben, ob und in welchem Umfang Einwendungen, Anregungen aufgenommen werden können. Ich kann Ihnen aber versprechen, dass unabhängig von der Frage, was jetzt oder später oder wann auch immer aufgenommen wird, wir uns bei der 2. Tranche in gleicher oder ähnlicher oder vielleicht auch völlig anderer Zusammensetzung, das kommt auf die jeweilige Betroffenheit Ihres Unternehmens oder Institution an, hier sicherlich wiedersehen werden. Ich sage ausdrücklich danke für die sehr dezidierten schriftlichen Stellungnahmen. Da war wirklich einiges drin, was uns ernsthaft zu denken geben muss. Manchmal sind Stellungnahmen das, was man eigentlich erwartet hat. Jeder sagt „Hurra, ich will“. Hier war schon einiges drin, was von uns vielleicht in dieser Form am Anfang nicht gesehen worden ist. Was mich sehr gefreut hat – ich habe alle Stellungnahmen durchgelesen –, ist, dass es offensichtlich gelungen ist, hier etwas zu fabrizieren, das sicherlich nicht optimal ist – wer

produziert schon etwas Optimales? –, aber im Vergleich zu anderen Verfahren hat sich die fundamentale Schmähkritik an dem, was wir hier zur Stellungnahme gestellt haben, in überschaubaren Grenzen gehalten. Das ist schon etwas, mit dem wir dann sehr gut im Lichte der unterschiedlichen Interessen leben können.

In diesem Sinne danke, dass Sie da waren und uns bei unserer Arbeit geholfen haben. Bis zum nächsten Mal.

Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 13:13 Uhr