

Stellungnahme

ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände vom

9. Juni 2015

zum

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie:**

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

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

GLIEDERUNG DER STELLUNGNAHME

A. Allgemeines

B. Abschnitt M § 40

C. Aufnahme von Wirkstoffen in die Substitutionsausschlussliste

1. Buprenorphin (transdemale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 3 bzw. 4 Tage)
2. Carbamazepin (Retardtabletten), Valproinsäure (Retardtabletten)
3. Oxycodon (mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z.B. alle 12 bzw 24 Stunden)
4. Phenobarbital (Tabletten)
5. Phenoprocoumon (Tabletten)
6. Primidon (Tabletten)

D. Änderung des Inkrafttretens der Richtlinie

A. ALLGEMEINES

Die ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände nimmt hinsichtlich des Entstehungsgrundes der Regelung sowie zur grundsätzlichen Notwendigkeit einer Kriterienliste Bezug auf die zur ersten Tranche abgegebene Stellungnahme vom 23. Juni 2014.

B. ABSCHNITT M § 40:

1. In der praktischen Umsetzung und Handhabung der Arzneimittelrichtlinie treten Probleme hinsichtlich der Austauschbarkeit zwischen einem Originalarzneimittel und einem entsprechenden Import auf. Die ABDA ist der Auffassung, dass die Regelung für die in der Anlage Teil B aufgeführten Wirkstoffe wie ein ärztliches aut-idem-Kreuz zu verstehen ist. Original und Import gelten als dasselbe Arzneimittel und können dementsprechend ausgetauscht werden.

Hierzu ein Beispiel: Der Arzt verordnet einem Barmer GEK-Versicherten Prograf 0,5 mg 100 Hartkapseln von ACA Müller (#04043727) als Reimport. Der enthaltene Wirkstoff Tacrolimus ist in der Anlage Teil B gelistet. Das Original von Astellas Pharma GmbH (#03053793) ist Rabattarzneimittel bei der Barmer GEK. Dementsprechend muss der Apotheker dem Barmer-GEK-Versicherten nun das Original abgeben.

Wir schlagen vor, unter Abschnitt M § 40 Abs. 2 als Satz 2 neu einzufügen:

„Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V ausgeschlossen ist, sind in Teil B der Anlage VII aufgeführt. Der Ausschluss gilt nicht im Verhältnis zwischen importiertem Arzneimittel und Bezugsarzneimittel.“

2. Darüber hinaus kommt es in der Praxis zu Problemen, wenn das namentlich verordnete Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der in der Anlage Teil B gelistet ist, seitens des Herstellers oder des pharmazeutischen Großhandels nicht lieferbar ist. Diese Problematik tritt insbesondere im Notdienst häufig auf. Dem Apotheker ist es bei Nichtlieferfähigkeit eines Arzneimittels mit gelistetem Wirkstoff aufgrund der Vorgaben nicht erlaubt, ein Ausweichpräparat mit gleichem Wirkstoff abzugeben. Der Versicherte bleibt unversorgt. Da dies nicht gewollt ist, schlagen wir vor unter der Tabelle in Teil B folgenden Satz einzufügen

„Ist ein von der Ersetzung ausgeschlossenes Arzneimittel nicht verfügbar und macht ein dringender Fall die unverzügliche Abgabe eines Arzneimittels erforderlich (Akutversorgung, Notdienst), darf die Apotheke ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abgeben.“

C. AUFNAHME VON WIRKSTOFFEN IN DIE SUBSTITUTIONSAUSSCHLUSSLISTE

Zu den für die (Nicht-)Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste (Teil B der Anlage VII) vorgeschlagenen Wirkstoffen nehmen wir wie folgt Stellung:

1. Buprenorphin (transdermale Pflaster mit unterschiedlicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 3 bzw. 4 Tage))

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

Begründung:

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

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

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

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

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

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

2. Carbamazepin („Retardtabletten“), Valproinsäure („Retardtabletten“)

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

Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der ein Therapieversagen gravierende Folgen haben kann. Die hier benannten Antiepileptika/Antikonvulsiva erfüllen in Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung, zu denen auch die Retardtabletten gehören, sowohl unsere Kriterien zur Aufnahme als auch die des G-BA. Es sind Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite. Carbamazepin und Valproinsäure zeigen darüber hinaus eine nicht lineare Kinetik^{1,2,3}. 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 ist zu berücksichtigen, dass Carbamazepin 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 Arzneistoffgruppen⁴. Gegen die Durchführung derartiger prospektiver, randomisierter klinischer Studien sprechen (unabhängig vom Arzneistoff) schon grundlegende ethische Bedenken auf Basis der Deklaration von Helsinki.

Auch wenn eine Metaanalyse von randomisierten Studien keine Hinweise auf Unterschiede zwischen Generika und Original hinsichtlich des Risikos für epileptische Anfälle ergab⁵, zeigen Fallberichte, dass eine langjährige Anfallsfreiheit durch den Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum gefährdet sein kann^{6,7}. Auch gibt es Hinweise, dass es bei Antiepileptika häufiger als bei anderen Arzneistoffgruppen zu einer Rückumstellung auf das vorherige Präparat kommt^{8,9,10}.

Retrospektive Datenbankanalysen weisen zudem darauf hin, dass bei Patienten mit Präparatewechseln ein erhöhtes Risiko für Krankenhauseinweisungen sowie Kopfverletzungen und Knochenbrüche vorliegt¹¹. Auch wenn das Risiko für einen Anfall aufgrund eines Generikaustauschs nicht sehr hoch ist, muss vor allem die Besonderheit des Krankheitsbildes Epilepsie berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für gut eingestellte Patienten mit Anfallsleiden, bei denen durch einen erneuten Anfall wiedergewonnene soziale Vorteile (z. B. Fahrtauglichkeit) und das Vertrauen in die Arzneimitteltherapie gefährdet werden. Bereits kleine Änderungen der Bioverfügbarkeit können Nebenwirkungen verursachen bzw. Anfälle provozieren^{12, 13}.

¹ Fachinformation Tegretal® Suspension, Stand: Februar 2013

² Fachinformation Phenhydan®, Stand: Dezember 2012

³ Fachinformation Orfiril® 150/300/600, Stand Juli 2013

⁴ Bazil, C. W. Generic substitution: are antiepileptic drugs different? Neurology 5 (2009) 587-588.

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

⁶ Bazil, C. W. Generic substitution: are antiepileptic drugs different? Neurology 5 (2009) 587-588.

⁷ Kesselheim, A.S. et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. Drugs 70, 5 (2010) 605-621.

⁸ Steinhoff, B. J., Runge, U., Witte, O. W., et al. Substitution of anticonvulsant drugs. Ther Clin Risk Manag. 5 (2009) 449-457.

⁹ Erster epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Thieme Verlag Stuttgart 2008, S. S. 654 ff.

¹⁰ Zachry, W. M., III, Doan, Q. D., Clewell, J. D. et al. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. Epilepsia. 50 (2009) 493-500.

¹¹ Andermann, F., Duh, M. S., Gosselin, A., et al., Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. Epilepsia. 48 (2007) 464-469.

¹² Leloir, J., Duh, M. S., Paradis, P. E. et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. Neurology 70 (2008) 2179-2186.

¹³ Duh, M. S., Paradis, P. E., Latremouille-Viau, D., et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. Neurology 72 (2009) 2122-2129.

¹⁴ Berg, M.J., Gross, R.A., Tomaszewski, K.J., Zingaro, W.M., Haskins, L.S. Generic substitution in the treatment of epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures. Neurology 71, 7 (2008) 525-530.

¹⁵ Di Bonaventura, C., Fattouch, J., Fabbrini, G., Manfredi, M., Prencipe, M., Gialonardo, T.A. Switching from branded to generic antiepileptic drugs as a confounding factor and unpredictable diagnostic pitfall in epilepsy management. Epileptic Disord. 9, 4 (2007) 465-466.

In der Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wurden Empfehlungen zum Einsatz generischer Antiepileptika bei Epilepsie-Patienten formuliert¹⁴. Danach spricht grundsätzlich nichts gegen die Verordnung eines Generikums bei Ersteinstellung. In der Dauertherapie sollten jedoch Wechsel zwischen verschiedenen Präparaten vor allem bei anfallsfreien Patienten vermieden werden. Keinesfalls dürfen nach der Leitlinie aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wiedergewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten durch einen Präparatewechsel gefährdet werden, was z. B. mit einem Verlust der Fahrtauglichkeit einhergehen würde. Auch in einem Artikel des *arznei-telegramms* wird explizit von einer automatischen Substitution im Rahmen von Rabattverträgen abgeraten¹⁵.

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

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

3. Oxycodon (mit unterschiedlicher täglicher Applikationshäufigkeit (z. B. alle 12 bzw. 24 Std.))

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

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

Es sollten zunächst alle modifiziert freisetzenden Darreichungsformen in die Substitutionsausschlussliste aufgenommen werden. Hintergrund ist, dass verschiedene, modifiziert freisetzende Formulierungen sich hinsichtlich der Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit, v. a. bei gleichzeitiger Nahrungsmittelaufnahme, deutlich voneinander unterscheiden können¹⁶ ¹⁷. 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 führen¹⁸. Daher sollten Präparate mit modifizierter Wirkstofffreisetzung nur ausgetauscht werden, wenn es konkrete Belege für Bioäquivalenz (auch zwischen Generika) gibt¹⁹. 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

¹⁴ Leitlinie "Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter" Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Stand: 30.09.2012.

¹⁵ N.N. *arznei-telegramm* 44 (2013) 44-5.

¹⁶ EMA Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation) (CHMP/EWP/280/96 Corr*); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003126.pdf (am 06.09.2013)

¹⁷ EMA Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140482.pdf (am 06.09.2013)

¹⁸ Wunderer, H. Arzneimittel richtig Einnehmen, 2. Auflage 2000, GOVI-Verlag, Eschborn, ISBN 3-7741-0843-9, S. 63

¹⁹ Blume, H. et al. DPhG Leitlinie Gute Substitutionspraxis. *Pharm. Ztg.* 147, 10 (2002) 161-168.

aber zwischen verschiedenen generischen Präparaten.

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

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

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

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

Falls unserem Anliegen der Aufnahme aller Darreichungsformen von Oxycodon mit modifizierter Wirkstofffreisetzung nicht gefolgt werden sollte, regen wir an, den Sachverhalt der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit, wie auch bei Buprenorphin-Pflastern, über den Teil A der Anlage VII abzubilden, wie dies bereits bei den Opioiden/Opiaten Hydromorphon, Morphin und Tramadol bzgl. der Applikationshäufigkeit umgesetzt wurde.

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

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

Auch eine Abbildung über den Teil A benötigt von Seiten der Softwareumsetzung einen Vorlauf von mindestens 4 Wochen zwischen Veröffentlichung im Bundesanzeiger und Inkraftsetzung (vgl. D.).

4. Phenobarbital (Tabletten)

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

Begründung:

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

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

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

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

5. Phenprocoumon

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

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

Systematische Untersuchungen zur Häufigkeit von Problemen durch eine generische Substitution bei Phenprocoumon sind unseres Wissens nicht publiziert; sie würden von den Ethikkommissionen nach unserer Einschätzung auch nicht positiv beschieden werden (können). Fallberichte zeigen allerdings, dass durch Verwechslungen von Packungen Blutungs-Ereignisse aufgetreten sind²⁰. Für das vergleichbare orale Antikoagulum Warfarin liegen hingegen einige Untersuchungen zur Frage der therapeutischen (!) Äquivalenz von Generikum und Original vor.

So zeigen verschiedene prospektive Studien mit Warfarin (!) ein vergleichbares klinisches Outcome von Generika und Original in Bezug auf INR, Dosisanpassungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen²¹. 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 notwendig²². Bei einer weiteren Untersuchung konnte der Großteil der Patienten hingegen

²⁰ Bausch, J., Rabattvertrags-El Dorado Deutschland - Wissen alle immer, was sie tun? AVP 36 (2009) 50-52

²¹ Kesselheim, A. S., Misono, A. S., Lee, J. L., et al., Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 300 (2008) 2514-2526.

²² Halkin, H., Shapiro, J., Kurnik, D., et al., Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. Clin. Pharmacol. Ther. 74 (2003) 215-221.

ohne größere Probleme auf ein Generikum umgestellt werden. Bei einigen Patienten traten allerdings stärkere Veränderungen des INR-Werts auf²³.

Eine Datenbankanalyse von Versichertendaten zeigte ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit Präparatewechsel im Vergleich zu Patienten, die auf ein Präparat eingestellt waren²⁴. Bei Vitamin-K-Antagonisten kann man daher nach einem Präparatewechsel weder eine zu starke noch eine zu schwache Hemmung der Blutgerinnung ausschließen. Zu diesem Schluss kommt auch ein 2011 durchgeführter systematischer Literaturreview zur generischen Substitution von Warfarin²⁵.

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

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

6. Primidon (Tabletten)

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

Begründung:

Barbiturate spielen schon seit längerer Zeit nur noch eine untergeordnete Rolle in der antiepileptischen Therapie. Primidon entfaltet seine Wirkung hauptsächlich über den aktiven Metaboliten Phenobarbital. Trotz geringer systemischer Toxizität werden Phenobarbital und Primidon nur noch als Mittel der 3. Wahl empfohlen (siehe 3.4).

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

D. Änderung des Inkrafttretens der Richtlinie

Nach erfolgtem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses sollen auch diese Änderungen der Richtlinie bereits am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft treten. Dieses Vorgehen bereitet den Apotheken massive Probleme, da die Neuregelungen aus Zeitgründen nicht umgehend in die Apothekensoftware eingepflegt werden können. Sie müssen somit von den Apotheken zunächst ohne elektronische Unterstützung beachtet werden. Angesichts der zu beachtenden Datenmengen lässt sich das nur schwer bewältigen.

Der Deutsche Apothekerverband (DAV) und der GKV-Spitzenverband haben im gemeinsamen Interesse einvernehmlich abgestimmt, zu welchen Zeitpunkten Datenänderungen in die Software der Apotheken eingepflegt werden sollen. Dies sind der 1.

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

²⁴ Ghate, S.R., Biskupiak, J.E., Ye, X., Hagan, M., Kwong, W.H., Fox, E.S., Brixner, D.I.: Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *Ann. Pharmacother.* 45, 6 (2011) 701-712.

²⁵ Dentali, F., Donadini, M.P., Clark, N., Crowther, M.A., Garcia, D., Hylek, E., Witt, D.M., Ageno, W., for the Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium: Brand name versus generic Warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 31, 4 (2011) 386-393.

und 15. eines jeden Monats. Die Änderungen der Daten werden zunächst der ABDATA zugeleitet. Die ABDATA bereitet die Daten auf und gibt sie an die Apothekensoftwarehäusern für deren Umsetzung in die jeweilige Software weiter. Erst dann erhalten die Apotheken die neuen bzw. geänderten Daten bei der Abgabe eines Arzneimittels in ihrer Software angezeigt. Redaktionsschluss bei der ABDATA für qualitätsgeprüfte Änderungen ist jeweils zwei Wochen davor. Eine schnellere Umsetzung ist nicht erreichbar. ABDATA kann die Daten erst rechtssicher aufbereiten, wenn es eine vertragliche oder gesetzliche Grundlage gibt, mithin erst ab Tag des In-Kraft-Tretens. Zuvor ist keine rechtssichere Aufbereitung möglich.

Aus dem geschilderten Verfahren ergibt sich, dass Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht am Tag ihres In-Kraft-Tretens in die EDV-Software der Apotheken eingepflegt werden können. Die verzögerte Abbildung in der Software bedeutet in der Apotheke regelmäßig einen erheblichen Mehraufwand sowie ein erhebliches Potential dafür, dass Abgabebefehle negative finanzielle Folgen für die Apotheke nach sich ziehen.

Daraus ergibt sich unsere Forderung, Beschlüsse zukünftig erst ab dem ersten Tag des zweiten auf die Veröffentlichung folgenden Kalendermonats in Kraft treten zu lassen. Ein solch verzögertes Inkrafttreten formulierte der Gesetzgeber aus denselben Gründen auch in § 5 S. 5 Packungsgrößenverordnung.

Zur Verdeutlichung drei Beispiele:

- | | | |
|----------------------|----------|-------------------------|
| a) Veröffentlichung: | 03. März | → Inkrafttreten: 1. Mai |
| b) Veröffentlichung: | 18. März | → Inkrafttreten: 1. Mai |
| c) Veröffentlichung: | 31. März | → Inkrafttreten: 1. Mai |

Wir schlagen folgende Regelung für das Inkrafttreten vor:

„Die Änderungen der Richtlinie gelten ab dem ersten Tag des zweiten auf die Veröffentlichung im Bundesanzeiger folgenden Kalendermonats.“

Berlin, 09. Juni 2015

ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände