DPhG Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V.

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V.

Gute Substitutionspraxis

Leitlinie

Verfasser:

Prof. Dr. Henning Blume, Dr. Klaus G. Brauer,
Prof. Dr. Theo Dingermann, Prof. Dr. Dr. Drs. h.c. Ernst Mutschler,
Prof. Dr. Dieter Steinhilber, PD Dr. Mona Abdel-Tawab,
Dr. Ilse Zündorf

24.02.2014 / Aktualisierung der GSP-Leitlinie vom 07.03.2002

Übersicht

1. Präambel
2. Grundlagen für einen sachgerechten Einsatz wirkstoffgleicher Arzneimittel (Generika)
3. Arzneimittelgruppen, bei denen für eine Substitution während einer laufenden Therapie spezielle Voraussetzungen erfüllt sein müssen
4. Darreichungsformen, bei denen eine Substitution während einer laufenden Therapie nur unter speziellen Voraussetzungen erfolgen sollte
5. Pflanzliche Arzneimittel
6. Biologicals und Non-Biological Complex Drugs (NBCD)
7. Arzneimittelauswahl und generische Substitution in der Apothekenpraxis (Aut-idem-Regelung nach SGB V)
8. Pharmazeutische Bedenken gegen eine Aut-idem-Substitution

Tabellen

Tab. 1: Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann

Tab. 2: Arzneimittel, bei denen die Eigenschaften der Darreichungsform die Bioverfügbarkeit bestimmen und daher eine Substitution kritisch sein kann

Präambel 1

Die Finanzierung der gesetzlichen Krankenversicherung dominiert seit Jahren die gesundheitspolitische Diskussion. Bis in die jüngste Vergangenheit entstanden Finanzierungsprobleme im Krankenkassensystem vor allem dadurch, dass die Ausgaben die Einnahmen überstiegen. Der Gesetzgeber hat durch zahlreiche Reformen des Sozialgesetzbuchs 5 (SGB V) versucht, diesem Trend Einhalt zu gebieten. Die Reformen zielten dabei überwiegend auf Ausgabeneinsparungen durch Kostendämpfungsmaßnahmen ab, wobei in einem überdurchschnittlichen Ausmaß der Arzneimittelmarkt im Fokus der Sparbemühungen stand.

Die Mittelknappheit im Gesundheitssystem war und ist keine Besonderheit Deutschlands. Zu deren Bewältigung wurden allerdings in den verschiedenen Ländern unterschiedliche Lösungsansätze erprobt. Die dabei eingesetzten Instrumentarien sind aber grundsätzlich vergleichbar; Unterschiede liegen eher im Detail: Sie reichen von einer Begrenzung der Zahl der Leistungserbringer und Deckelung der Kosten mit Hilfe globaler oder individueller Budgets – sowohl für ärztliche Leistungen als auch für die von Ärzten veranlassten Maßnahmen – bis hin zu der Verpflichtung, im Arzneimittelsektor, wo immer möglich, auf preisgünstige Produkte auszuweichen.

Der politische Druck zur Kostenreduktion im Gesundheitswesen hat weltweit, aber vor allem in Deutschland zur Einführung von Generika geführt, die sich im Markt als billigere Alternativen zu den meist erheblich teureren, innovativen Erstanbieterarzneimitteln positionieren. Dementsprechend wird, unterstützt durch die Politik, von den Krankenversicherungen zunehmend erheblicher Druck ausgeübt, die Therapie auf solche kostengünstigere Produkte umzustellen. In Deutschland hat dies insbesondere im letzten Jahrzehnt erhebliche Verschiebungen auf dem Arzneimittelmarkt bewirkt: Die Marktanteile von Generika sind – an den verkauften Packungen gemessen – signifikant gestiegen. Im ersten Halbjahr 2013 lag nach Angaben des Branchenverbands ProGenerika der Generika-Marktanteil im sogenannten „generikafähigen" Markt (Generika plus Altoriginale) bei 83 Prozent.

Die restriktiven Maßnahmen der in den letzten Jahren initiierten SGB-V-Reformen haben einerseits zu erheblichen Einsparungen bei den Arzneimittelausgaben geführt. Bedingt durch die gute Konjunktur und die damit verbundene Zunahme der sozialversicherungspflichtigen Einkommen stiegen andererseits die Einnahmen im GKV-System gleichzeitig beträchtlich an. Dadurch konnten in den letzten beiden Jahren sowohl der Gesundheitsfonds als auch die einzelnen gesetzlichen Kassen Finanzüberschüsse anhäufen. Ungeachtet dessen prognostiziert der GKV-Spitzenverband im Einklang mit seinen Mitgliedskassen für die kommenden Jahre bereits wieder eine Unterfinanzierung und verlangt vorbeugend weitere – bzw. die Fortführung der bestehenden – Kostendämpfungsmaßnahmen.

Schon zum Zeitpunkt der Einführung der ersten Generika entwickelte sich eine intensive Diskussion über mögliche Risiken eines unkritischen Wechsels zwischen Originalarzneimitteln und Generika (bzw. Parallel- und Reimporten), aber auch zwischen unterschiedlichen generischen Produkten untereinander. Dabei wurden von Kritikern der generischen Substitution oft Qualitätsunterschiede zwischen wirkstoffgleichen Präparaten angeführt, die z.B. im Rahmen unabhängiger Vergleichsuntersuchungen aufgezeigt worden waren. Außerdem wurde darauf verwiesen, dass es durch Abweichungen in der Bioverfügbarkeit bei einer Substitution zu therapeutischen Problemen kommen könne – und zwar unabhängig von der Frage, ob der Präparateaustausch gezielt vom Arzt selbst initiiert wurde oder ob er im Rahmen der Aut-idem-Regelung durch den Apotheker vorgenommen wird.

Einigkeit herrscht bei den Fachleuten darüber, dass bei jedem Präparateaustausch die Produktqualität bzw. die biopharmazeutischen Eigenschaften der Arzneimittel ebenso berücksichtigt werden müssen wie die Besonderheiten therapeutisch problematischer Wirkstoffe resp. Wirkstoffgruppen sowie des zu therapierenden Krankheitsbildes. Angesichts der Bedeutung dieser Aspekte für die Therapiesicherheit sollen in der nachfolgenden Leitlinie die wesentlichen

Eckpunkte dargestellt und wichtige Regeln für eine „gute Substitutionspraxis" (GSP = Good Substitution Practice) eingeführt werden, wobei grundsätzlich nur der Austausch zwischen **wirkstoffidentischen** Präparaten zur Diskussion steht.

Ungeachtet einer überwiegend einheitlichen Expertenmeinung hat der Gesetzgeber die Regelungen zur Aut-idem-Substitution immer weiter im Sinne einer Präferierung des Einsatzes von Generika verschoben, wodurch die potenziellen Einsparungen eindeutig Priorität vor der Versorgungsqualität der Patienten im Sinne einer konsistenten Arzneimitteltherapie erlangt haben.

Hinzu kommt, dass durch die zwischenzeitlich eingeführten gesetzlichen Regelungen die pharmazeutischen Unternehmer bilateral mit Krankenkassen oder ihren Verbänden sog. „freiwillige Rabatte" auf den Arzneimittelpreis gewähren können. Solche Rabatte werden mehrheitlich für Arzneimittel aus dem generischen Segment vereinbart. Die Höhe der Rabatte bleibt dabei vertraulich. Als eine besondere Motivation zum Abschluss solcher Rabattverträge hat der Gesetzgeber bei der Aut-idem-Substitution die „Vorfahrt für Rabattvertrags-Arzneimittel" ins Gesetz geschrieben. Der Apotheker ist danach bei einer Wirkstoffverordnung resp. bei Verordnung eines generischen Arzneimittels verpflichtet, ein rabattbegünstigtes Arzneimittel abzugeben, es sei denn der Arzt hat eine Aut-idem-Substitution ausdrücklich ausgeschlossen oder der Apotheker macht pharmazeutische Bedenken geltend.

Die Krankenkassen schreiben solche Rabattverträge wirkstoffbezogen aus. Der pharmazeutische Hersteller mit dem günstigsten Angebot erhält in aller Regel den Zuschlag und somit gewissermaßen eine Absatzgarantie für die Laufzeit des Vertrages, während die Mitbewerber leer ausgehen. Neben solchen Exklusiv-Verträgen gibt es auch Fälle, bei denen mehr als ein pharmazeutischer Unternehmer zum Zuge kommt. Die Rabattverträge sind immer zeitlich befristet, so dass nach deren Auslaufen eine erneute Ausschreibungsrunde erfolgt. Gewinnen ein oder mehrere andere Anbieter als in der vorhergehenden Runde den Zuschlag für einen bestimmten Wirkstoff (was sehr häufig so ist), so bedeutet dies für den Patienten, dass er zukünftig ein anderes Generikum erhält. In solchen Fällen kommt es also zwangsläufig zu einer generischen Substitution.

Als Konsequenz wurde durch diese gesetzliche Vorgabe ein „Substitutionskarussell" in Bewegung gesetzt, das zwar den Krankenkassen niedrige Arzneimittelausgaben beschert, aber die Sicherheit der Arzneimitteltherapie und die Versorgungsqualität der Patienten mit all den negativen Folgewirkungen weitgehend außer Betracht lässt.

In den letzten Jahren wurden national und international intensive Diskussionen über die Substitution von Arzneimitteln aus besonders problematischen therapeutischen Gruppen geführt und Bedenken hinsichtlich einer Austauschverpflichtung geäußert. Mit dem 2. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (2. AMGuaÄndG) schuf der deutsche Gesetzgeber die Rechtsgrundlage für die Erarbeitung einer Substitutionsausschlussliste, die vorgibt, in welchen Fällen der Austausch eines Arzneimittels gegen ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist. Mit der Umsetzung dieser Vorgabe wurden der Deutsche Apothekerverband (DAV) und der GKV-Spitzenverband als zuständige Vertragspartner beauftragt. Die Verhandlungen scheiterten zunächst, auch die dann zuständige Schiedsstelle konnte keine Einigung herbeiführen. Die Politik reagierte darauf mit der Ankündigung, den Gemeinsamen Bundesausschuss (in dem die Apotheker nicht vertreten sind) mit der Erarbeitung der Liste beauftragen zu wollen. Allerdings kam es zwischenzeitlich doch noch zu einer ersten Einigung im Schiedsverfahren. Der Gesetzgeber hält ungeachtet dessen vorerst an seiner Absicht fest, die Erarbeitung der Substitutionsausschlussliste dem Selbstverwaltungsgremium zu übertragen.

Die DPhG möchte mit dieser Leitlinie dazu beitragen, dass die Arzneimittelsicherheit bei einem Austausch zwischen wirkstoffgleichen Arzneimitteln nicht gefährdet wird und vor allem die berechtigten Interessen der Patienten gewahrt bleiben. Dies betrifft auch die Frage des Ausschlusses bestimmter Arzneistoffe bzw. therapeutischer Indikationsgruppen von der grundsätzlichen Verpflichtung zur generischen Substitution. In einzelnen Punkten ergeben sich dabei möglicherweise Konflikte zwischen den in dieser Leitlinie niedergelegten Empfehlungen und den aktuellen regulatorischen Vorgaben für die Aut-idem-Substitution.

Grundlagen für einen sachgerechten Einsatz wirkstoffgleicher Arzneimittel (Generika) 2

Bei der Anwendung von Generika – und analog auch beim Einsatz von Re- und Parallelimporten – sind verschiedene Szenarien von praktischer Relevanz, die mit Blick auf die Sicherstellung des gewünschten therapeutischen Erfolgs unterschiedlich kritisch zu bewerten sind:

- **Ersteinsatz eines Generikums zu Beginn einer Therapie:** In diesem Fall steht die ausreichende Wirksamkeit und belegte Unbedenklichkeit des ausgewählten Arzneimittels im Vordergrund. Da es sich bei allen wirkstoffgleichen Präparaten (Innovatorprodukt oder Generikum) um zugelassene Arzneimittel handelt, kann davon ausgegangen werden, dass diese problemlos in der betreffenden Indikation eingesetzt werden können. Dies gilt allerdings nur mit Einschränkung für Arzneimittel mit modifizierter Wirkstofffreisetzung (vgl. Kapitel 4).

- **Präparateaustausch während einer laufenden medikamentösen Therapie (generische Substitution):** Hierbei geht es um die sichere Weiterbehandlung eines auf ein bisher verordnetes Präparat gut eingestellten Patienten. In diesen Fällen muss dafür gesorgt werden, dass der erreichte therapeutische Effekt weiterhin im vollen Umfang gesichert ist. Dabei spielen neben den Eigenschaften der Arzneistoffe und der Qualität der Präparate Compliance-relevante Faktoren (z.B. Teilbarkeit, Farbe, Form, Geschmack usw.) eine wesentliche Rolle. Im Fall einer Umstellung sollte die Wirkung des neuen Arzneimittels, vor allem zu dessen Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden.

Voraussetzungen für den Einsatz von Generika

Generische Arzneimittel werden im Allgemeinen über ein vereinfachtes Verfahren für die Vermarktung zugelassen. Zwar muss auch für diese Produkte die ordnungsgemäße pharmazeutische Qualität (u.a. Gehalt, Reinheit und Stabilität) detailliert nachgewiesen und dokumentiert werden, der Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wird dagegen nicht im Rahmen eigener klinischer Studien, sondern über einen Bioäquivalenzbeleg erbracht. Dieser erlaubt dann die Bezugnahme auf die vollständige klinische Dokumentation des Erstanmelders („Innovatorprodukt"). Voraussetzung für eine solche „bezugnehmende Zulassung" ist also, dass die Produkte im Vergleich zu einem bereits zugelassenen Präparat

- **pharmazeutisch äquivalent** sind, d.h. denselben Wirkstoff in identischer Dosis und in einer vergleichbaren Darreichungsform enthalten,

- eine **adäquate pharmazeutische Qualität** aufweisen und

- bei der Anwendung am Menschen **bioäquivalente Eigenschaften** besitzen.

Wirkstoffidentische Fertigarzneimittel mit **vergleichbaren biopharmazeutischen Eigenschaften** werden dann auch als **therapeutisch äquivalent** angesehen.

Grundsätzlich kann ein **Nachweis der therapeutischen Äquivalenz** bei wirkstoffidentischen Arzneimitteln auf verschiedenen Wegen erbracht werden. Die Auswahl des Verfahrens ist jedoch für den Antragsteller nicht frei wählbar, da die verschiedenen Methoden nicht gleich gut geeignet sind, Unterschiede zwischen den Produkten sicher erkennen zu lassen. In den internationalen Guidelines wird die folgende Hierarchie eindeutig vorgegeben:

- Als „Goldstandard" gilt international der Nachweis der Bioäquivalenz über die Bestimmung von Plasmakonzentration-Zeit-Profilen und pharmakokinetische Auswertungen. Diese Untersuchungen werden meist an gesunden Probanden unter Nüchternapplikation des generischen Arzneimittels im Vergleich zum „Innovatorprodukt" (Erstanmelder) vorgenommen, auf dessen vollständige klinische Dokumentation Bezug genommen werden soll. Bei Zubereitungen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung werden zusätzlich

Prüfungen nach Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit sowie in bestimmten Fällen auch nach Mehrfachapplikation verlangt. Anhand geeigneter pharmakokinetischer Zielgrößen (AUC und C_{max} bei schnell freisetzenden sowie AUC, C_{max} und weitere, den plateauähnlichen Profilverlauf charakterisierende Parameter bei retardiert freisetzenden Zubereitungen) werden das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption sowie die maximalen Konzentrationen im Plasma verglichen und auf (Bio)Äquivalenz getestet. Nach der aktuellen Europäischen-Bioäquivalenz-Guideline ist die therapeutische Äquivalenz gegeben, wenn das 90 % Konfidenzintervall für den Quotienten aus Test- und Referenzprodukt für die Zielgrößen AUC und C_{max} innerhalb von 80 – 125 % liegt. Für Produkte, die Substanzen mit enger therapeutischer Breite enthalten, werden in der Zulassung engere Akzeptanzkriterien von 90 – 111 % gefordert. Diese seit 2010 in Europa geltende Regelung wurde aber nicht rückwirkend auf die bereits auf dem Markt befindlichen Produkte angewendet.

- Unter bestimmten Voraussetzungen, z.B. wenn eine ausreichend zuverlässige Bestimmung der Konzentrationen des Arzneistoffs (oder eines geeigneten Metaboliten) im Plasma nicht möglich ist, kann ggf. auf die Quantifizierung pharmakodynamischer Effekte zurückgegriffen werden, die als Surrogat für die Plasmakonzentrationen verstanden werden und dann die Grundlage für den Bioäquivalenznachweis darstellen.

- Eine weitere Alternative besteht im direkten Nachweis der therapeutischen Äquivalenz über klinische Vergleichsstudien. Ein solches Vorgehen wird jedoch nur dann akzeptiert, wenn ein Bioäquivalenznachweis durch Bestimmung der Plasmaprofile oder Messung pharmakodynamischer Parameter nicht möglich ist. Eine weitere wichtige Voraussetzung ist, dass bei den jeweiligen Indikationen relevante Wirksamkeitsparameter quantifiziert werden können. Ein solches Vorgehen ist allerdings aufgrund der erforderlichen größeren Patientenzahlen in der Regel wesentlich aufwändiger.

- Im Fall sehr schnell freisetzender fester oraler Zubereitungen mit gut löslichen Arzneistoffen wird auch ein Nachweis der „Bioäquivalenz" mit Hilfe von *In-vitro*-Untersuchungen als möglich angesehen. Die Wirkstofffreisetzung muss dabei so schnell erfolgen, dass die Präparationen nach Einnahme durch den Patienten sich bereits während der Verweilzeit im Magen komplett auflösen und sich damit praktisch wie eine orale Lösung verhalten. In solchen Fällen ist eine Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch die galenischen Eigenschaften der Zubereitung nicht zu erwarten. Diese Annahme gilt jedoch nicht für schlecht lösliche Stoffe, da bei ihnen eine ähnlich rasche Auflösung nur durch Zumischung von Hilfsstoffen (z.B. Tenside) erreicht werden kann, die auch die Resorption beeinflussen können.

Demnach sind – unter Beachtung der vorgenannten Priorisierung – sowohl Studien zum Bioäquivalenznachweis (über Vergleich von Plasmaprofilen oder Messungen pharmakodynamischer Parameter) als auch klinische Prüfungen zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz im Prinzip für alle wirkstoffgleichen Fertigarzneimittel geeignet. Ein Beleg der „Bioäquivalenz" über *In-vitro*-Verfahren ist dagegen nur im Fall schnell freisetzender fester oraler Darreichungsformen akzeptabel, die Wirkstoffe mit einer guten Löslichkeit in Medien, die den Verhältnissen im Magen-Darm-Trakt entsprechen, enthalten. Ein derartiger *In-vitro*-Beleg muss für jeden Einzelfall ausreichend wissenschaftlich begründet werden. Dabei sind die charakteristischen Eigenschaften sowohl des enthaltenen Arzneistoffs als auch der Arzneiform zu berücksichtigen.

Bei schlecht löslichen Wirkstoffen, bei Substanzen mit enger therapeutischer Breite sowie bei modifiziert freisetzenden Arzneiformen muss der Nachweis der Bioäquivalenz grundsätzlich mit Hilfe von *In-vivo*-Studien erbracht werden. Rückschlüsse aus vergleichenden *In-vitro*-Untersuchungen (z.B. zur Wirkstofffreisetzung) reichen hier keinesfalls aus.

Bei der **Beurteilung der therapeutischen Äquivalenz** von systemischen Arzneimitteln, insbesondere zur oralen Applikation, spielen neben der Darreichungsform (Kap. 4) und der Indikation (Kap. 3) wirkstoffbezogene Eigenschaften eine wichtige Rolle. Als besonders kritisch ist in diesem Zusammenhang eine schlechte Löslichkeit der Wirksubstanzen anzusehen, die oftmals Ursache für ein verändertes Freisetzungsverhalten ist und dadurch zu einer veränderten Bioverfügbarkeit führen kann. So wurden immer wieder Bioverfügbarkeitsprobleme vor allem bei Präparaten mit schlecht löslichen Arzneistoffen festgestellt, z.B. bei Carbamazepin, Ciclosporin, Glibenclamid, Nifedipin oder Phenytoin. Demzufolge ist es bei diesen Wirkstoffen meist auch schwierig, bioäquivalente Generika zu entwickeln.

Beispielhaft sind im Folgenden einige Arzneistoffe mit guter bzw. schlechter Löslichkeit aufgelistet.

Beispiele für **gut** lösliche Substanzen

- Ambroxol, Captopril, Enalaprilmaleat, Etidronat, Finasterid, Gabapentin, Losartan, Metformin, Metoprolol, Montelukast, Propranolol, Ranitidin.

Beispiele für **schlecht** lösliche Substanzen

- Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Atorvastatin, Carbamazepin, Ciclosporin, Clopidogrel, Furosemid, Glibenclamid, Griseofulvin, Hydrochlorothiazid, Naproxen, Nifedipin, Phenytoin, Quetiapin, Simvastatin, Telmisartan, Valsartan, Verapamil.

Dabei gilt ein Wirkstoff als gut löslich, wenn sich die höchste zu verabreichende therapeutische Einzeldosis in 250 ml Wasser und physiologisch relevanten Puffersystemen vollständig löst. Das Volumen ergibt sich aus dem typischen Glas Wasser, mit dem perorale Darreichungsformen üblicherweise geschluckt werden sollten.

Hinweise zur Löslichkeit zahlreicher Arzneistoffe in den unterschiedlichen Darmabschnitten und zum vergleichenden Freisetzungsverhalten von Generika finden sich in den regelmäßig durchgeführten Reihenuntersuchungen des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker.

Grundsätze für die generische Substitution

Unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte erscheinen aus pharmazeutischer Sicht folgende Rahmenbedingungen für eine generische Substitution relevant:

- Vermeidung eines Präparatewechsels bei Indikationen, die eine besonders gute Einstellung der Patienten und eine konstante medikamentöse Therapie erfordern, sowie bei kritischen Darreichungsformen (vgl. Kap. 3).
- Vermeidung eines Präparatewechsels bei Stoffen mit enger therapeutischer Breite, insbesondere bei kritischen Darreichungsformen (vgl. Kap. 4).
- Austausch nur bei Verfügbarkeit therapeutisch gleichwertiger Präparate. Andernfalls ist eine komplette Neueinstellung des Patienten erforderlich.
- Berücksichtigung von Faktoren, die für die Compliance der Patienten von Bedeutung sind.

Die in diesem Zusammenhang relevanten Kriterien werden nachfolgend im Detail dargestellt und erläutert.

Arzneimittelgruppen, bei denen für eine Substitution während einer laufenden Therapie spezielle Voraussetzungen erfüllt sein müssen

3

Bei einer Reihe von Erkrankungen ist die sorgfältige Einstellung der Patienten auf die jeweilige Therapie sowie deren Überwachung sowohl für den Behandlungserfolg als auch für die Vermeidung – oder zumindest die Einschränkung – von möglichen Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung.

- Dies gilt z.B. für solche Therapien, bei denen möglichst gleichmäßige Wirkspiegel angestrebt werden, wie etwa bei der Behandlung von chronischen Schmerzen oder der Vorbeugung epileptischer Anfälle.

- Ein weiterer kritischer Bereich betrifft den Einsatz von Arzneistoffen mit enger therapeutischer Breite, bei denen durch die Arzneiform dafür gesorgt werden muss, dass der „Korridor" des erforderlichen Blutspiegels sicher angesteuert wird. Dementsprechend wird für Produkte mit entsprechenden Arzneistoffen von verschiedenen Seiten die Festlegung restriktiverer Akzeptanzkriterien für einen Bioäquivalenznachweis gefordert (z.B. 90-111 % anstelle der üblichen Grenzen von 80-125 %), um auf diese Weise die therapeutische Austauschbarkeit sicherzustellen.

- Schließlich gibt es Erkrankungen, bei denen mit jedem Präparatewechsel therapeutische Risiken verbunden sein können, indem sich aus den dadurch hervorgerufenen Compliance-Problemen Gefahren für den Patienten ergeben, z.B. bei depressiven Patienten (Suizidgefahr).

In Tabelle 1 sind Arzneimittelgruppen aufgeführt, bei denen diese Aspekte im Hinblick auf eine eventuelle Substitution zu berücksichtigen sind.

Zum Einsatz von Arzneimitteln, die Substanzen mit enger therapeutischer Breite enthalten (z.B. die Schilddrüsenhormone, viele Antiepileptika, Lithium oder herzwirksame Glykoside) ist einschränkend anzumerken, dass die Therapie mit solchen Stoffen nur dann wirklich kritisch wird, wenn die Plasmakonzentrationen unter der Therapie relativ großen Schwankungen unterliegen. Dies ist jedoch gerade bei diesen Substanzen in der Regel eher nicht der Fall (sonst wäre eine sichere Therapie überhaupt nicht möglich), solange es sich um schnell freisetzende Produkte mit ordnungsgemäßer pharmazeutischer Qualität handelt.

Wenn jedoch Arzneistoffe in Produkten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung verarbeitet sind, bei denen die biopharmazeutischen Eigenschaften die Resorption steuern, kann es zu relevanten Plasmakonzentrationsschwankungen kommen, die sich vor allem auch von Produkt zu Produkt unterscheiden können. Somit sind gravierende Veränderungen bei einem Präparateaustausch nicht auszuschließen. Ein solches Szenario würde eine Gefährdung der Patienten bedeuten. Daher ist eine Substitution besonders bei solchen Retardpräparaten mit Risiken verbunden, die Stoffe mit enger therapeutischer Breite enthalten. In diesen Fällen sollte eine generische Substitution grundsätzlich ausgeschlossen werden.

• Antiarrhythmika	• Antiepileptika	• Immunsuppressiva	• Opioid-Analgetika
• Antiasthmatika	• Antikoagulantien	• Lithium	• Schilddrüsenhormone
• Antidepressiva	• Herzwirksame Glykoside	• Neuroleptika	

Tab. 1: Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann

Darreichungsformen, bei denen eine Substitution während einer laufenden Therapie nur unter speziellen Voraussetzungen erfolgen sollte

4

Nach der Applikation von Arzneimitteln hängen das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Aufnahme der wirksamen Bestandteile in den Organismus von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs, z.B. seiner Affinität zu Transportern und damit der Penetrationsfähigkeit durch Membranen, sowie den biopharmazeutischen Charakteristika der Darreichungsformen und damit vor allem der Wirkstofffreisetzung ab. Bei modifiziert freisetzenden Präparaten, z.B. Retardtabletten, wird die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt entscheidend durch die Eigenschaften der Arzneiform determiniert. Unter solchen Voraussetzungen ist bei einer Aut-idem-Substitution, d.h. dem Austausch eines verordneten Arzneimittels gegen ein anderes wirkstoffgleiches, sicherzustellen, dass die jeweiligen Fertigarzneimittel den enthaltenen Wirkstoff mit äquivalentem Ausmaß und weitgehend gleicher Geschwindigkeit für die Aufnahme in den Organismus zur Verfügung stellen. Dies gilt im Übrigen nicht nur für den Austausch während der laufenden Dauermedikation, sondern auch für die Produktauswahl zu Beginn einer Therapie, da der Arzt hierfür ein ganz bestimmtes Produkt mit ihm bekannten Eigenschaften ausgewählt haben kann, dessen Charakteristika mit denen des letztlich eingesetzten Präparates möglichst gleich sein sollten. Die im Kapitel 2 angesprochenen vereinfachten Bedingungen beim Ersteinsatz eines Generikums gelten demnach hier nur eingeschränkt.

Der unkritische Austausch eines zur Dauermedikation verwendeten Arzneimittels während der laufenden Therapie stellt in jedem Fall eine problematische Situation dar und ist ohne angemessene Berücksichtigung der Produktqualität nicht akzeptabel. In analoger Weise wie bei den unter Kap. 3. genannten Arzneimittelgruppen 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.

Besonders kritisch im Hinblick auf eine geplante generische Substitution sind die in Tabelle 2 aufgeführten Darreichungs- bzw. Applikationsformen.

- Retardarzneimittel (auch flüssige)
- Magensaftresistent überzogene Formen
- Dermal oder auf Schleimhäute applizierte systemische Arzneimittel
- Pulmonal oder intranasal angewendete systemische Arzneimittel
- Topisch applizierte, lokal wirksame Arzneiformen
- Intramuskuläre Applikationsformen
- Implantate

Tab. 2: Arzneimittel, bei denen die Eigenschaften der Darreichungsform die Bioverfügbarkeit bestimmen und daher eine Substitution kritisch sein kann

Bei Fertigarzneimitteln mit diesen Arzneiformen kann die Bioäquivalenz bzw. therapeutische Gleichwertigkeit nur anhand von Untersuchungen an Probanden bzw. Patienten und nicht durch *In-vitro*-Prüfungen nachgewiesen werden.

Vergleichbare Darreichungsformen

Der Gesetzgeber hat nach § 129 Abs. 1a SGB V den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) damit beauftragt, in einer Anlage zur Arzneimittel-Richtlinie „Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen" zu publizieren. Der Ausschuss orientiert sich dabei nach eigenen Angaben an der Liste der Standard-Terms des European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM).

Nach Ausweis der Anlage zur Arzneimittel-Richtlinie werden z.B. „Filmtabletten, dispers", „Kapseln", „Tabletten" und „Lutschtabletten" oder auch „Brausetabletten" und „magensaftresistente Tabletten" als austauschbar erklärt. Eine solche Gleichstellung von gravierend unterschiedlichen Arzneiformen ist aus pharmazeutischer Sicht nicht akzeptabel. So können z.B. Brausetabletten und magensaftresistent überzogene Formen keinesfalls als therapeutisch gleichwertig angesehen werden.

„Eine solche Gleichstellung von gravierend unterschiedlichen Arzneiformen ist aus pharmazeutischer Sicht nicht akzeptabel."

Voraussetzungen für eine Einstufung als „austauschbar" im Sinne der Aut-idem-Substitution sind vielmehr, dass die Präparationen

- in demselben Aggregatzustand zur Anwendung kom- men (z.B. orale Lösungen und – aufgelöste – Brausetabletten),
- auf demselben Applikationsweg (z.B. oral, rektal, nasal) angewendet werden und
- analoge (z.B. schnell freisetzende) biopharmazeutische Eigenschaften aufweisen.

Unter Beachtung dieser Voraussetzungen sind demnach flüssige und feste, schnell freisetzende und retardierte bzw. magensaftresistent überzogene Formen nicht gegeneinander austauschbar! Bei ihrer Anwendung durch den Patienten muss nämlich damit gerechnet werden, dass der enthaltene Wirkstoff unterschiedlich schnell und ggf. auch in einem unterschiedlichen Ausmaß zur Resorption kommt, so dass therapeutisch relevante Unterschiede in der Bioverfügbarkeit resultieren. Aber auch zwischen „Single-unit"- (z.B. monolithischen Tabletten) und „Multiple-unit"-Formen (z.B. polydispersen oder zu Tabletten komprimierten Pellet-Zubereitungen) bestehen signifikante Abweichungen in der Bioverfügbarkeit, so dass – vor allem bei modifiziert freisetzenden Präparaten – von einer therapeutischen Austauschbarkeit nur in besonderen Ausnahmefällen ausgegangen werden kann.

Pflanzliche Arzneimittel 5

Bei pflanzlichen Arzneimitteln gilt der komplex zusammengesetzte Extrakt als Wirkstoff. Ausgehend von einer bestimmten Arzneidroge können je nach Extraktionsmittel und –verfahren sehr unterschiedliche Extrakte hergestellt werden. Für die Entscheidung, ob ein pflanzliches Arzneimittel im Sinne der „Aut-idem-Regelung" durch ein anderes Arzneimittel ausgetauscht werden kann, genügt also nicht, dass beide Produkte auf dieselbe Droge zurückgehen. Vielmehr ist sicherzustellen, dass zwei Alternativpräparate tatsächlich pharmazeutisch äquivalente Extrakte enthalten. Darüber hinaus gelten alle Überlegungen zur Arzneiform, wie sie unter 4. spezifiziert sind.

Gute Extrakte müssen nach einem genau spezifizierten Verfahren hergestellt werden, wodurch die unvermeidlichen Schwankungen, die sich aus der kaum beeinflussbaren Variabilität des Rohstoffs Droge ergeben, auf ein Mindestmaß reduziert werden. Die Spezifikationscharakteristika gehören zu den Betriebsgeheimnissen und sind somit auch für die Fachkreise nicht transparent. Allerdings kann der Fachmann unterschiedliche Extrakte anhand der deklarierten Parameter erkennen, nämlich

- dem verwendeten Extraktionsmittel (Art und Konzentration) und
- der Extraktausbeute in dem speziellen Herstellungsverfahren (Droge/Extrakt-Verhältnis).

Extrakte, die sich in einem der deklarierten Parameter unterscheiden, können nicht als „Wirkstoff-identisch" angesehen werden und lassen sich somit auch nicht nach der „Aut-idem-Systematik" austauschen. Vielmehr wäre ein Austausch solcher hinsichtlich der Wirkstoffzusammensetzung ungleicher Extrakte als „Aut-simile"-Substitution zu werten.

Sind pflanzliche Arzneimittel in den genannten Spezifikationscharakteristika identisch deklariert, **kann** es sich um wirkstoffgleiche Präparate handeln. Zwingend ist dies jedoch nicht der Fall. Neben diesen Parametern weisen nämlich so komplex zusammengesetzte Wirkstoffe wie pflanzliche Extrakte eine Vielzahl weiterer Charakteristika auf, die variieren können, wenn die Extrakte nicht nach identischen Verfahren hergestellt wurden. Letztlich kann man nur dann sicher sein, dass zwei Präparate identische – und damit im Sinne der „Aut-idem-Regelung" austauschbare – Extrakte enthalten, wenn in der Fachinformation oder in einer anderen zuverlässigen Informationsquelle ein dem Extrakt zuerkannter „Entwicklungsname" (z.B. EGb..., LI..., WS... usw.) angegeben ist, der auf eine Herstellung unter Verwendung identischer Verfahren hinweist.

Auch für pflanzliche Arzneimittel gilt das generelle Prinzip, dass modifizierte Arzneiformen nicht gegeneinander austauschbar sind.

Biologicals und Non-Biological Complex Drugs (NBCD) 6

Rekombinante Wirkstoffe stellen besondere Herausforderungen an die Herstellung dieser Produkte. Sie werden nahezu alle in nicht-humanen, sowohl prokaryontischen als auch eukaryontischen Zellen produziert und müssen aus dieser extrem komplexen Matrix hochrein isoliert werden. Aus diesem Grund unterliegen die Qualitätsmerkmale ganz besonderen Anforderungen, die unter anderem in übergeordneten und in Spezial-Monographien der relevanten Arzneibücher definiert sind. Darüberhinaus ist jeder Wirkstoff durch zahlreiche Detailspezifikationen charakterisiert, die jedoch größtenteils – außer dem Hersteller selbst – nur den Zulassungsbehörden bekannt sind.

Dieser enorme Aufwand bei der Herstellung ist erforderlich, da Proteinwirkstoffe von Natur aus heterogen sind. Die große Herausforderung, einen wirksamen und sicheren rekombinanten Wirkstoff herzustellen, besteht darin, einen robusten Herstellungsprozess zu etablieren, über den sichergestellt wird, dass sich das Produkt von Charge zu Charge in gleichbleibender Zusammensetzung – auch hinsichtlich möglicher Nebenprodukte – isolieren lässt. Rekombinante Wirkstoffe werden daher nicht nur über die jeweiligen Molekülcharakteristika definiert, sondern auch über Prozesscharakteristika, auf denen die Isolierung beruht. Aus diesem Grund wurde die gängige Wahrnehmung für chemisch-synthetisierte Wirkstoffe als *„The product is the molecule"* für rekombinante Wirkstoffe erweitert zu *„The product is the process".* Rekombinante Wirkstoffe können deshalb nur dann in den legalen Markt gelangen, wenn unzweifelhaft klar ist, wo und unter welchen Bedingungen diese Wirkstoffe hergestellt wurden. Hier reicht eine Anzeige durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht aus. Zusätzlich überprüfen die Zulassungsbehörden die Richtigkeit dieser Angaben durch Inspektionen vor Ort.

Da der Produktionsprozess Teil der Produktspezifität ist, können unterschiedlich hergestellte Proteine – beispielsweise die Beta-Interferone 1a und 1b – auch nicht als identisch eingestuft werden. Insofern war ein möglicher Austausch von Biologicals auch lange Zeit kategorisch ausgeschlossen.

Durch die enormen Fortschritte, die im Bereich der makromolekularen Analytik in den letzten Jahren gemacht wurden, ließen sich aber die rekombinanten Wirkstoffe immer detaillierter charakterisieren, was letztlich die Option eröffnete, Biologicals auch ohne Detailkenntnisse zum Original-Herstellungsprozess zu kopieren. Die EMA erarbeitete daraufhin ein spezielles Regelwerk für die Zulassung solcher Nachahmer-Biologicals, die offiziell als Biosimilars bezeichnet werden. Seit 2006 sind derartige Produkte in Europa verfügbar, und seitdem stellt sich nun auch das Problem der „Austauschbarkeit" bei den Biologicals.

Drei Kategorien von Biologicals

Derzeit lassen sich drei Klassen von Biologicals unterscheiden:

- Innovator-Produkte
- Biosimilars
- Bioidenticals

Ein **Innovator-Produkt** ist ein aufgrund einer vollständigen präklinischen und klinischen Dokumentation zugelassenes Produkt, das als Referenzarzneimittel für die Entwicklung eines Biosimilars herangezogen werden kann.

Ein **Biosimilar** ist ein Produkt, dem die Zulassungsbehörde eine akzeptable Ähnlichkeit zur Referenzarznei bescheinigt hat, so dass keine klinisch relevanten Unterschiede zu erwarten sind. Ein exaktes Kopieren des Wirkstoffs ist wegen der besonderen chemischen und physikochemischen Charakteristika von Biologicals prinzipiell nicht möglich.

Bioidenticals sind Biologicals, die dem gleichen Herstellungsprozess entstammen, sich somit molekular nicht unterscheiden, die allerdings mit unterschiedlichen Präparatenamen im Handel sind. Bioidenticals gibt es sowohl unter bestimmten Innovator-Produkten als auch unter bestimmten Biosimilars.

Derzeit sind in Europa folgende Bioidenticals zugelassen:

1. für den Wirkstoff Interferon-ß-1b die beiden Innovator-Produkte Betaferon® von Bayer Vital und Extavia® von Novartis Pharma

2. für die drei Epoetin-alfa-Biosimilars Abseamed® von Medice Arzneimittel, Binocrit® von Sandoz Pharmaceuticals sowie Epoetin alfa Hexal® von Hexal

3. für die beiden Epoetin-zeta-Biosimilars Retacrit® von Hospira Deutschland und Silapo® von Cell Pharm

4. und für die Filgrastim-Biosimilars Biograstim® von ct Arzneimittel und Ratiograstim® von Ratiopharm.

Austauschbarkeit von Biologicals

Lange wurde darüber gestritten, ob und gegebenenfalls unter welchen Bedingungen biotechnologisch hergestellte Arzneimittel untereinander ausgetauscht werden können. Aus den hier geschilderten Besonderheiten der Biologicals sollte es jedoch unstrittig sein, dass bei der Substitution von gentechnisch hergestellten Arzneimitteln generell besondere Vorsicht geboten ist.

Ein Austausch zwischen Innovator-Produkten, sofern diese keine Bioidenticals sind, darf in keinem Fall erfolgen, auch dann nicht, wenn die Wirkstoffe vermeintlich identisch sein könnten (z.B. verschiedene Präparate mit dem Wirkstoff „humaner Wachstumsfaktor", verschiedene Präparate mit dem Wirkstoff „Erythropoetin", verschiedene Präparate mit dem Wirkstoff „Beta-Interferon" usw.).

Austauschbarkeit von Biosimilars

Aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsprozesse sind Biosimilars nicht wirkstoffgleich sondern „nur" wirkstoffähnlich. Aus pharmazeutischer Sicht ist dennoch ein Austausch zwischen wirkstoffähnlichen Biosimilars und/oder der relevanten Referenzarznei bei therapie-naiven Patienten möglich.

Bei Patienten in der Dauermedikation ist jedoch ein Austausch problematisch. Trotz der großen Ähnlichkeit, die ja auch die Basis für die Zulassung bildet, unterscheiden sich Biologicals (Biosimilars untereinander und im Vergleich zur Referenzarznei) nicht nur chemisch und physikochemisch. Sie können auch leichte Unterschiede in der aktiven Dosis enthalten, was eine bestehende Therapie stören könnte. Da ein Therapieerfolg bzw. ein Therapieversagen bei dieser Stoffklasse nur aufwändig und nur in längeren Abständen überprüft werden kann, müssen sich die Betroffenen bestmöglich auf ihre Therapie verlassen können. Da ein Präparatewechsel zu einer erheblichen Verschlechterung des Gesundheitszustands führen kann, sollte im Rahmen einer Dauertherapie dringend von einem Austausch abgesehen werden.

Austauschbarkeit von Bioidenticals

Keinerlei pharmazeutische Bedenken bestehen hinsichtlich der Austauschbarkeit bei Bioidenticals, also jeweils innerhalb der vier weiter oben definierten Gruppen.

Allerdings empfiehlt die DPhG, auch bei Bioidenticals nur dann einen Präparateaustausch vorzunehmen, wenn das Arzneimittel für einen therapie-naiven Patienten bestimmt ist.

Non Biological Complex Drugs

Eine neue Gruppe bilden die *Non Biological Complex Drugs* (NBCDs). Obwohl sie nicht als Biologicals einzustufen sind, sollen sie hier erwähnt werden, da sie in ihrer molekularen Komplexität mit ihrem hohen Molekulargewicht mit Biologicals vergleichbar sind. Im Unterschied zu Biologicals sind sie jedoch keine Proteine, ihre Charakteristika entsprechen aber in allen anderen Aspekten denen der Biologicals, so dass die Gemeinsamkeit mit den klassischen chemisch definierten Stoffen gering ist.

Ebenso wie bei Biologicals spielt auch bei den NBCDs ein detailliert spezifizierter Herstellungsprozess eine zentrale Rolle, so dass hier ebenfalls *„the process is the product"* gilt. Und wie bei Biologicals führen Unterschiede im Herstellungsprozess zu ähnlichen („Similars"), aber nicht wirkstoffgleichen Präparaten.

Beispiele für NBCDs sind: Eisen-Sucrose-Komplex, Eisencarboxymaltose, Heparine und Glatirameracetat. Bisher ist nur für den Eisen-Sucrose-Komplex ein Generikum über ein vereinfachtes Verfahren zugelassen worden.

Wegen der molekularen Komplexität dieser recht neuen Wirkstoffklasse rät die DPhG von einer Substitution ab. Diese Einschätzung wird auch dadurch gestützt, dass wohl auch die Zulassungsbehörden in dieser Wirkstoffklasse die Zulassung von weiteren Nachahmerprodukten über ein vereinfachtes Verfahren kritisch sehen.

Arzneimittelauswahl und generische Substitution in der Apothekenpraxis (Aut-idem-Regelung nach SGB V)

7

Ein auf Basis von § 129 SGB V Abs. 1a SGB V erstellter Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung zwischen GKV-Spitzenverband und deutschem Apothekerverband (DAV) thematisiert, was die Apotheker bei der Arzneimittelauswahl und der generischen Substitution zu beachten haben. Falls der Vertragsarzt ein Arzneimittel

- unter seiner Wirkstoffbezeichnung verordnet hat <u>oder</u>
- die Ersetzung eines unter seinem Produktnamen verordneten Arzneimittels nicht explizit (durch Ankreuzen des dafür auf dem Rezeptformular vorgesehen Feldes) ausgeschlossen hat,

muss „ein der Verordnung entsprechendes" und als preisgünstig geltendes Arzneimittel ausgegeben und berechnet werden.

Voraussetzung für jeglichen Austausch ist, dass die Arzneimittel

- denselben **Wirkstoff**
- in identischer **Wirkstärke**,
- in einer „gleichen oder austauschbaren **Darreichungsform"**

enthalten.

Nach Rahmenvertrag werden (in Anlehnung an das Arzneimittelgesetz) Salze, Ester, Ether, Isomere und Mischungen von Isomeren, Komplexe und Derivate als **wirkstoffgleich** eingestuft – „es sei denn, ihre Eigenschaften unterscheiden sich nach wissenschaftlichen Erkenntnissen erheblich ...". Diese Einschränkung ist wichtig, denn Ester, Ether, Isomere usw. unterscheiden sich in der Regel in ihren biopharmazeutischen Eigenschaften (z.B. der Löslichkeit), vor allem aber in ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gravierend. Insofern ist diese Gleichsetzung verschiedener Stoffe und ihrer Derivate, die im Kontext des Vertragstextes als Normalfall angesehen werden könnte, keinesfalls nachvollziehbar und akzeptabel. Sie stellt vielmehr, mit Ausnahme bei verschiedenen Salzen, die – eher unrealistische – extreme Ausnahme dar. In der Praxis wird diese Gleichsetzung allerdings schon deshalb keine Bedeutung erlangen, weil eine bezugnehmende Zulassung von Generika den Beleg der Bioäquivalenz erfordert und dies nur möglich ist, wenn die Wirkstoffe im engeren Sinn identisch sind.

Weiterhin gelten für den Rahmenvertrag Darreichungsformen, die in der „Lauer-Taxe" identisch bezeichnet sind, als gleich und damit austauschbar. Dabei wird außer Acht gelassen, dass zum Teil ganz unterschiedliche Arzneiformen, z.B. MUPS (Pellets, die zu einer Tablette komprimiert wurden) und OROS (orale osmotische Systeme) derselben Kategorie „Tablette" zugeordnet werden. Eine über diese formalen Gesichtspunkte definierte Austauschbarkeit von Darreichungsformen entbehrt jeglicher pharmazeutischer Begründung. Nach Auffassung der DPhG steht dieses Vorgehen einer adäquaten und sicheren Arzneimitteltherapie entgegen und ist für einen Präparateaustausch inakzeptabel.

Selbst bei ungleicher Bezeichnung von Darreichungsformen in der „Lauertaxe" gelten manche Arzneiformen im Sinne des Rahmenvertrages als austauschbar, wenn sie in Anlage VII der AM-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses als austauschbar gelistet sind (Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen). Bei diesen Hinweisen des G-BA ist gemäß der gesetzlichen Vorgabe die „therapeutische Vergleichbarkeit" zu berücksichtigen. Dieses Kriterium wird nach Auffassung der DPhG jedoch nicht durchgängig beachtet: In der Liste mit austauschbaren Darreichungsformen des G-BA werden verschiedentlich Arzneiformen als austauschbar eingestuft, die bei sachgerechter Betrachtung keinesfalls „therapeutisch vergleichbar" sind. Beim Wirkstoff Diclofenac wurden z.B. Brausetabletten, Filmtabletten, Hartkapseln, magensaftresistente Hartkapseln, magensaftresistente Tabletten, Pulver zum Herstellen einer Lösung, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, überzogene Tabletten und Weichkapseln als austauschbar aufgeführt. Eine Kategorisierung von Darreichungs-

formen mit solch unterschiedlicher Freisetzungskinetik als substituierbar schließt sich unter pharmazeutischen Gesichtspunkten grundsätzlich aus.

Vor diesem Hintergrund ist bei einer sachgerechten Arzneimittelauswahl und Aut-idem Substitution eine kritische Überprüfung mit pharmazeutischem Sachverstand unerlässlich. Um dieser Aufgabe kompetent gerecht zu werden, empfiehlt die DPhG die Berücksichtigung der in dieser Leitlinie aufgeführten und erläuterten Grundsätze. Sollten die Apotheker dabei zu der Auffassung gelangen, dass bestimmte Darreichungsformen – entgegen den Vorgaben im Rahmenvertrag oder der Einstufung in der Liste zu austauschbaren Darreichungsformen – nicht als austauschbar anzusehen sind, dann sollte unter Hinweis auf „pharmazeutische Bedenken" (siehe Kapitel 8) von einer Substitution abgesehen werden.

Rabattarzneimittel

Nach § 130a Abs. 8 SGB V müssen die Apotheker im Rahmen der Substitution vorrangig ein wirkstoffgleiches Fertigarzneimittel abgeben, für das die entsprechende Krankenkasse einen Rabattvertrag mit dem Hersteller bzw. Vertreiber (dem Pharmazeutischen Unternehmer) abgeschlossen hat (Rahmenvertrag § 4 Abs. 2). Ausnahmen gibt es im Notdienst, wenn eine Akutversorgung notwendig ist und falls pharmazeutische Bedenken geltend gemacht werden müssen.

Ausschluss von der Substitution

Im Rahmen des 2. AMG Änderungsgesetztes von Oktober 2012 wurde § 129 Abs. 1 SGB V dahingehend ergänzt, dass im Rahmenvertrag vereinbart werden kann, in welchen Fällen ein namentlich unter seinem Handelsnamen verordnetes Arzneimittel nicht ersetzt, also nicht ausgetauscht werden darf. Damit trug der Gesetzgeber den Hinweisen auf Schwierigkeiten bei der Substitution in bestimmten therapeutischen Situationen (z.B. der Dauermedikation bei chronischen Schmerzen oder zur Anfallsprophylaxe bei Epileptikern) Rechnung. In diesen Fällen wurde über vermehrte Therapieversager bei unkritischer Substitution berichtet.

Grundsätzlich ist eine solche Initiative zu begrüßen, um bei chronischen Erkrankungen eine konstante Pharmakotherapie sicherstellen zu können. Diesem Ziel dienen auch die Hinweise in dieser Leitlinie, die als kritisch zu beurteilenden Indikationen und Darreichungsformen erläutern, bei denen ein Präparateaustausch aus Gründen der Therapiesicherheit zu vermeiden ist. Dies betrifft natürlich jeglichen Präparateaustausch (es sei denn ein solcher sei therapeutisch indiziert, z.B. bei mangelnder Wirksamkeit des bislang verwendeten Präparates), d.h. nicht nur die Aut-idem-Substitution in der Apotheke, sondern auch einen nicht medizinisch indizierten Produktwechsel beim Arzt.

DAV und GKV-Spitzenverband als Vertragspartner des Rahmenvertrags sind mit der Erstellung dieser Substitutionsausschlussliste beauftragt. Die mit dem gesetzlichen Auftrag verknüpften Bedingungen des generellen Substitutionsauschlusses sind allerdings grundsätzlich zu kritisieren. Derzeit wird dieser dahingehend interpretiert, dass für die aufgenommenen Wirkstoffe pharmazeutische Bedenken generell nicht mehr geltend gemacht werden können. Dies jedoch kann nicht im Sinne der Sicherstellung einer optimalen Dauertherapie des Patienten sein.

In Fällen, in denen eine Substitution nach dieser Leitlinie kritisch ist, kann eine konstante Therapie des Patienten mit letzter Konsequenz nur dadurch sichergestellt werden, dass das bislang verwendete Fertigarzneimittel zur Fortsetzung der Therapie wieder abgegeben wird. Eine Austausch-Verbotsliste darf dem nicht entgegenstehen. Sie müsste also ausdrücklich vorsehen, dass bei substitutionskritischen Arzneimitteln das bisher eingesetzte Arzneimittel weiterhin abgegeben werden darf. Wenn der Arzt dagegen, z.B. bei einem medizinisch indizierten Produktwechsel, explizit die Abgabe des von ihm namentlich verordneten (substitutionskritischen) Arzneimittels wünscht, kann er dies jederzeit durch das Aut-idem-Kreuz deutlich machen – mit der Konsequenz, dass er den Patienten wie bei einer Neueinstellung behandeln muss.

Die Ausführungen in dieser Leitlinie machen deutlich, dass eine Regelung, nach der bei bestimmten Indikationen bzw. Arzneimittelgruppen die Verpflichtung zur Aut-idem-Substitution aufgehoben wird, eher sachgerecht gewesen wäre, anstatt in diesen Fällen einen Präparateaustausch grundsätzlich auszuschließen. Einer solchen Maßnahme hätte es aus Sicht der Praxis ohnehin nicht gebraucht, da die Ärzte zu diesem Zweck schlicht das Aut-idem-Feld ankreuzen können.

Pharmazeutische Bedenken gegen eine Aut-idem-Substitution 8

Im begründeten Einzelfall können die Apotheker pharmazeutische Bedenken gegen eine ansonsten grundsätzlich bestehende Substitutionsverpflichtung geltend machen. Die rechtliche Basis dafür findet sich in der Apothekenbetriebsordnung, auf die der Rahmenvertrag verweist.

„Pharmazeutische Bedenken" können sich auf Fakten und Überlegungen begründen, die in den Kapiteln 3 bis 6 dieser Leitlinie dargestellt und erläutert werden. Hinzu kommen weitere pharmazeutisch relevante Aspekte, wie Austauschbarkeit unterschiedlicher Applikationssysteme oder Applikationshilfen, Sondengängigkeit von Arzneimitteln sowie Unverträglichkeiten gegenüber Hilfs- und Zusatzstoffen (z.B. Alkohol, Konservierungsstoffe). Eventuelle Probleme beim Austausch liegen dabei – unabhängig von patienteninhärenten Schwierigkeiten – ganz auf der Arzneimittelseite.

Gründe für „pharmazeutische Bedenken" gegen eine Aut-idem-Substitution können aber auch entstehen, wenn weniger das Arzneimittel selbst problematisch erscheint, sondern sich die Bedenken im konkreten Einzelfall aus der Persönlichkeit des Patienten ergeben und durch diese verstärkt werden. Intellektuelle und/oder emotionale Barrieren im Patienten können trotz eingehender Beratungsversuche die Akzeptanz für einen Präparateaustausch soweit blockieren, dass mit einem Verlust der Compliance zu rechnen ist.

In diesen Fällen kommt den Apothekern eine wesentliche Aufgabe im Hinblick auf die Sicherstellung einer sachgerechten Pharmakotherapie für den Patienten zu, der sie sich mit pharmazeutischer Kompetenz stellen sollen. Das Instrument der „pharmazeutischen Bedenken" eröffnet dafür die notwendigen Spielräume und stellt somit ein essentielles Instrument im Rahmen der adäquaten Aut-idem-Substitution dar.

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V.

Hamburger Allee 26-28
60486 Frankfurt am Main

Tel.: +49 (0)69 7191 596-0
Fax: +49 (0)69 7191 596-29

info@dphg.de
www.dphg.de

Eingetragen im Vereinsregister beim
Registergericht Berlin-Charlottenburg,
Nr. 2737 B

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V.

© 2014 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V.

Seiten-ID: www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionspraxis.pdf

Beitrag erschien am 24.02.2014

Verfasser:
Prof. Dr. Henning Blume
Dr. Klaus G. Brauer
Prof. Dr. Theo Dingermann
Prof. Dr. Dr. Drs. h.c. Ernst Mutschler
Prof. Dr. Dieter Steinhilber
PD Dr. Mona Abdel-Tawab
Dr. Ilse Zündorf