

Aut-idem gemäß Rahmenvertrag: Austausch ohne Sachverstand ?

Prof. Dr. Henning Blume
SocraTec R&D, Oberursel
Concepts in Drug Research and Development
www.socratec-pharma.de

Apothekerkammer Nordrhein
Bonn, 15. September 2008

Regelungen des Rahmenvertrags

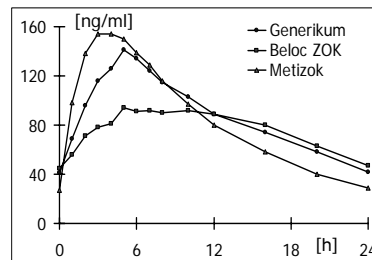
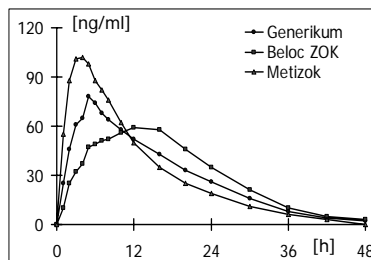
§4: Auswahl preisgünstiger Arzneimittel - Kriterien

- a) gleicher Wirkstoff
verschiedene Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren und Derivate eines Wirkstoffs gelten als ein und derselbe Wirkstoff, *es sei denn ihre Eigenschaften unterscheiden sich nach wissenschaftlichen Erkenntnissen erheblich hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit*
- b) gleiche oder "austauschbare" Darreichungsform
- Darreichungsformen mit identischer Bezeichnung in der Lauer-Taxe werden als "gleich" angesehen
 - Hinweise des G-BA nach § 129 Abs. 1a SGB V definieren die "Austauschbarkeit"

Wirkstoffgleichheit

Verschiedene Salze

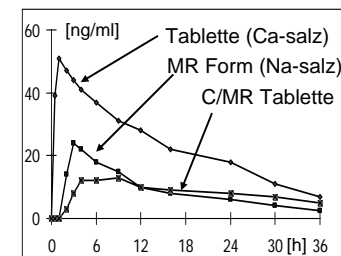
- oftmals (wohl eher) unproblematisch ...
- ... aber, was ist z.B. mit
 - Ibuprofen: hydrochlorid vs. lysinat
 - Metoprolol: succinat (ZOK) vs. tartrat



Wirkstoffgleichheit

Verschiedene Salze

- oftmals (wohl eher) unproblematisch ...
- ... aber, was ist z.B. mit
 - Ibuprofen: hydrochlorid vs. lysinat
 - Metoprolol: succinat (ZOK) vs. tartrat
 - Valproat: Na⁺ vs. Ca²⁺



Wirkstoffgleichheit



Verschiedene Ester, Ether, Isomere, Derivate

- werden gezielt entwickelt, um ...
 - ... Resorption zu verbessern, z.B. Enalapril
 - ... Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, z.B. L-DOPA
 - ... Wirkung zu verlängern, z.B. Fluphenazin-decanoat
 - ... Nebenwirkungen zu reduzieren, z.B. Ciclesonid
 - ... Wirksamkeit zu optimieren, z.B. reine Isomere
- Regelung wissenschaftlich vollkommen unhaltbar

Argumente der Vertragsparteien

Ausschlussklausel

- ... es sei denn, ihre Eigenschaften unterscheiden sich nach wissenschaftlichen Erkenntnissen "erheblich" hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit
- ... also nicht bei Enalapril, L-DOPA, Ciclesonid, etc.

Außerdem: Text dem AMG entnommen (§ 24 b)!

- aber: AMG-Regelung gilt für Generika-Zulassung
 - ⇒ Firma muss Beleg erbringen (z.B. BÄ-Nachweis)

Fazit: Umkehr der Beweislast inakzeptabel, da ...
... Informationen für Apotheke nicht verfügbar

Austauschbare Darreichungsform

Der einfache Fall ???

- in der Lauertaxe identisch benannte Arzneiformen

Hinweise des G-BA (bisher fünf Tranchen)

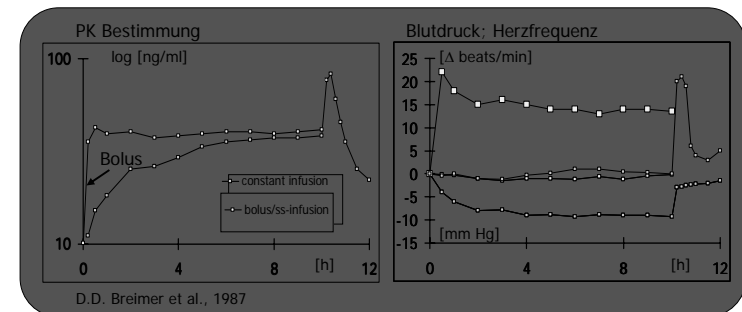
Tranche 4		
flüssige, orale Darreichungsformen, gegebenenfalls mit Applikationshilfen		
Wirkstoffe	Wirkstoffe im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
Nifedipin		Manteltabletten Retardkapseln SL-Retardkapseln Retardtabletten Rapid-Retardtabletten SL-Retardtabletten



Arzneiform und Arzneimittelwirkung

Bedeutung der Anflutungsgeschwindigkeit

- Beispiel: Nifedipin



⇒ rasche Anflutung vermeiden (Reflex tachykardie)

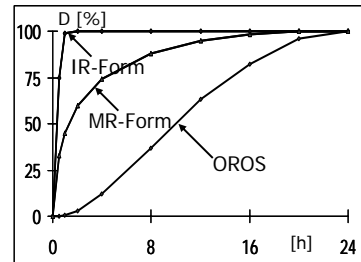
Nifedipin: antihypertensive Therapie

SocraTec R&D

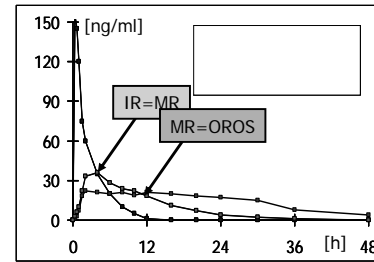
Entwicklungsziele

- Resorptionskontrolle durch Retardarzneiform, ...
- ... um Gegenregulation zu vermeiden

In-vitro-Freisetzung



BV diverser Arzneiformen



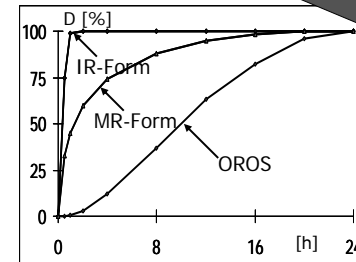
Nifedipin: antihypertensive Therapie

SocraTec R&D

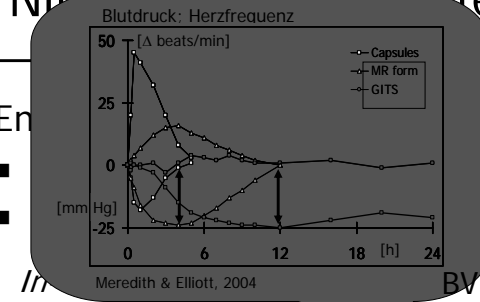
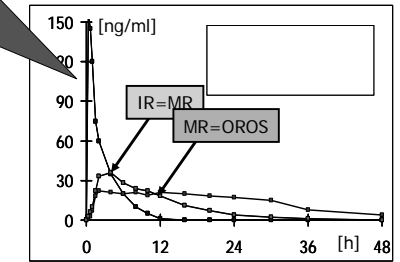
Entwicklungsziele

- Resorptionskontrolle durch Retardarzneiform, ...
- ... um Gegenregulation zu vermeiden

In-vitro-Freisetzung



BV diverser Arzneiformen



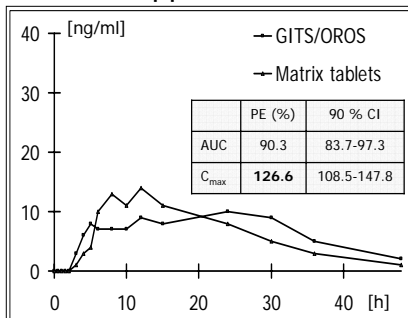
Meredith & Elliott, 2004

Matrix und OROS bioäquivalent ?

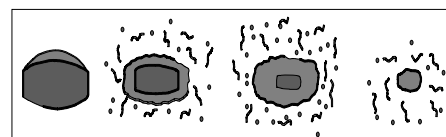
SocraTec R&D

Bioverfügbarkeitsstudie [SRD, 2005]

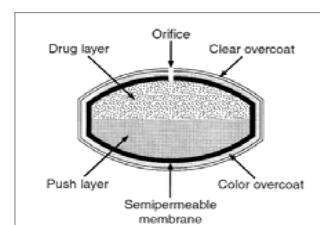
Nüchternapplikation [n=28]



Erodierende Matrix



OROS



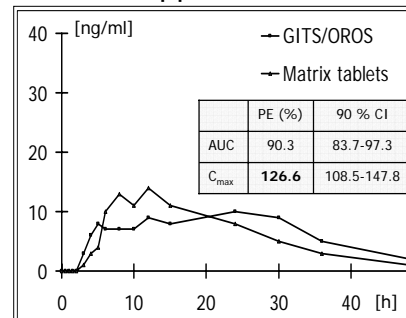
M. Wonnemann et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2006

Matrix und OROS bioäquivalent ?

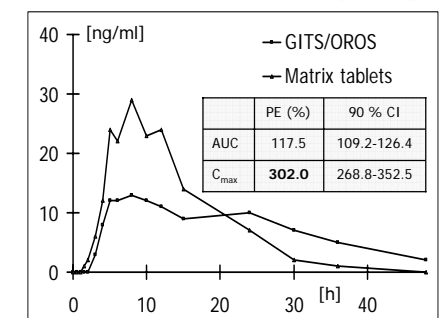
SocraTec R&D

Bioverfügbarkeitsstudie [SRD, 2005]

Nüchternapplikation [n=28]



Gabe nach dem Essen [n=28]



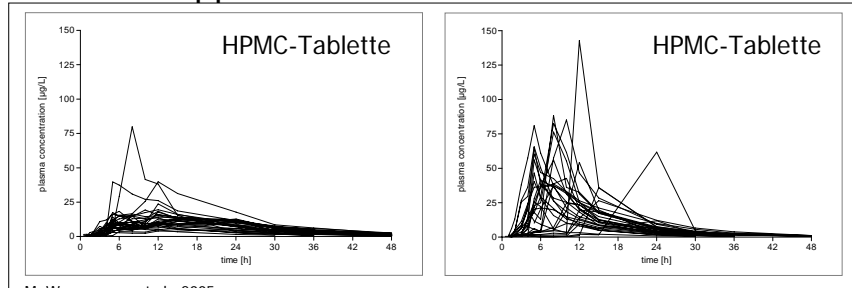
M. Wonnemann et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2006

Das Desaster nach dem Essen

Vergleich der Einzelprofile

Nüchternapplikation

Gabe nach dem Essen



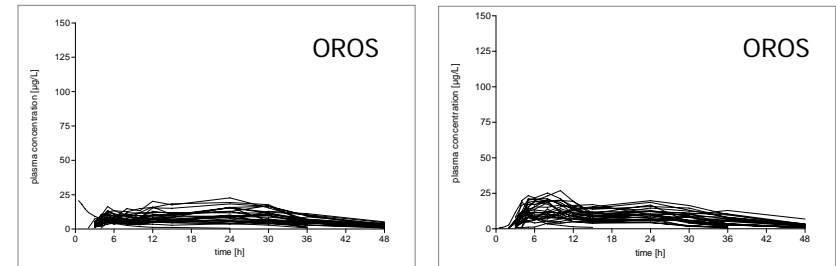
M. Wonnemann et al., 2005

Das Desaster nach dem Essen

Vergleich der Einzelprofile

Nüchternapplikation

Gabe nach dem Essen



M. Wonnemann et al., 2005

Austausch unproblematisch ?

Retardarzneimittel

- monolithische Arzneiformen kritisch ...
 - lange Magenverweildauer bei Einnahme nach dem Essen
 - Wirkstofffreisetzung, aber keine Resorption im Magen ...
 - ... kann gefährliches "Dose-dumping" induzieren
- ... und nicht austauschbar mit polydispersen Formen

Therapeutische Konsequenzen

- offenbar kein Problem aus Sicht des G-BA ...
(ignoriert Unterschied zwischen Tablette und Pellets)
- ... aber die Fachleute haben erhebliche Bedenken

RSA: "Non-substitutable medicines"

2. The interchangeable use of different brands of chemically equivalent medications (i.e. those which contain the same active ingredients, the same quantities thereof, in the same pharmaceutical dosage form, or as more commonly named, "generics") could under certain circumstances compromise therapeutic response and safety of the patient.
3. The Medicines Control Council, having studied the matter in depth on both a local and international level recommends that substitution should not occur when prescribing and dispensing "generic" medicines which:
 - i) have narrow therapeutic range;
 - ii) have been known to show erratic intra- and interpatient responses;
 - iii) are contained in dosage forms that are likely to give rise to clinically significant bio-availability problems, e.g. extended or delayed release preparations, as well as those known to be super bioavailable*;
 - iv) are intended for the critically ill and/or geriatric and paediatric patient.

Liste: "Non-substitutable medicines"



Carbamazepine tablets
Chlorpromazine tablets
Dexamethasone tablets
Diethylstilboestrol tablets
Digoxin tablets
Disulfiram tablets
Ethinyl Oestradiol tablets
Fluoxymesterone tablets
Furosemide tablets
Glibenclamide tablets
Hydrocortisone tablets
Hydrocortisone Acetate injection
Isoproterenol Metered Dose inhaler
Isoethrane Metered Dose inhaler
Isosorbide Dinitrate sustained release
Levodopa tablets and capsules
Nifedipine: all extended/delayed release
Oestrogens, Conjugated tablets
Oestrogens, Esterified tablets

Penicillin G Benzathine injection
Phenytoin tablets and capsules
Phytomenadione injection
Prazosin Hydrochloride tablets 5mg*
Prednisolone tablets
Prednisolone Acetate injection
Prednisolone Tebutate injection
Prednisone tablets
Promethazine tablets
Propylthiouracil tablets
Reserpine tablets
Reserpine and Chlorothiazide combination tablets
Reserpine and Trichloromethiazide combination tablets
Theophylline controlled release tablets/capsules
Triamcinolone tablets
Trichloromethiazide tablets
Warfarin Sodium tablets

Kompetenz für Apothekerschaft ?



Die Rahmenbedingungen

- Politik sieht Preis als alleiniges Auswahlkriterium
- Berücksichtigung der Qualität nicht vorgesehen ...

Sachgerechte Arzneimittelauswahl

- therapeutische Äquivalenz der Produkte beachten
- kompetente Beratung der Patienten ...
- ... z.B. hinsichtlich der Applikationsbedingungen

Fazit: kompetente Auswahl erfordert Spielräume
⇒ _Nachbesserung der Vertragsregelung unerlässlich



Aut-idem gemäß Rahmenvertrag:
Austausch ohne Sachverstand ?

Prof. Dr. Henning Blume
SocraTec R&D, Oberursel
Concepts in Drug Research and Development
www.socratec-pharma.de

Apothekerkammer Nordrhein
Bonn, 15. September 2008