

GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.



Gustav-Heinemann-Ufer 92
D-50968 Köln
Tel.: +49(0)2162/67454 Fax: +49(0)2162/80589
Email: webmaster@gd-online.de
Internet: www.gd-online.de

8. Oktober 2009

Stellungnahme der Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.

Rabattverträge zu wirkstoffidentischen topischen Dermatika

Mit dem Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz (AABG) und dem Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG), die am 23. Februar 2002 beziehungsweise am 1. April 2007 in Kraft traten, wurden in Deutschland verschiedene neue Maßnahmen zur Senkung der Arzneimittelausgaben eingeführt. Zu diesen Maßnahmen gehört die Möglichkeit, dass die gesetzlichen Krankenkassen Ausschreibungen für wirkstoffidentische Arzneimittel vornehmen und zu diesen Arzneimitteln Rabattverträge mit Herstellerfirmen abschließen können.

Rechtliche Rahmenbedingungen für den Austausch von wirkstoffidentischen Arzneimitteln

Die wesentliche Voraussetzung für die Ausschreibung und Vereinbarung von Rabattverträgen zu wirkstoffidentischen Arzneimitteln wurde mit der Einführung der so genannten „Aut-idem-Substitution“ durch das AABG geschaffen. Näher geregelt werden die Aut-idem-Substitution und die Rabattvertragsproblematik im Sozialgesetzbuch (§§ 129, 130a Abs. 8 SGB V). Die Bedingungen für die Umsetzung der Vorgaben in der Apotheke sind in der seit dem 1. April 2008 gültigen Fassung des zwischen dem Deutschen Apothekerverband und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherung abgeschlossenen Rahmenvertrag über die Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten mit Arzneimitteln definiert.

Gemäß dieses Vertrags sind die Apotheken zur Abgabe eines preisgünstigen Arzneimittels an gesetzlich Versicherte verpflichtet, sofern der verschreibende Arzt ein Arzneimittel nur unter seiner Wirkstoffbezeichnung verordnet oder die Ersetzung des verordneten Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ausdrücklich durch Ankreuzung

des „Aut-idem-Feldes“ auf dem Verordnungsblatt ausgeschlossen hat. Untersagt der Arzt den Austausch nicht, darf die Apotheke ein unter seinem Handelsnamen verordnetes Arzneimittel nur dann abgeben, wenn es innerhalb der gleichen oder einer austauschbaren Darreichungsform zu den drei preisgünstigsten Arzneimitteln mit dem gleichen Wirkstoff gehört und zudem kein Rabattvertrag zwischen der Krankenkasse des Versicherten und einem pharmazeutischen Unternehmen über ein wirkstoffidentisches anderes Arzneimittel existiert.

Sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt, muss die Apotheke das verordnete Arzneimittel austauschen. Beim Austausch hat sie darauf zu achten, dass das abgegebene Arzneimittel mit dem verordneten in der Wirkstoffmenge und Packungsgröße übereinstimmt, für den gleichen Indikationsbereich zugelassen ist und die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform besitzt. Maßgeblich für die Austauschpflicht sind die auf Meldungen der Hersteller basierenden Angaben im Artikelstamm der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Diese Daten werden jeweils zum Monatsanfang und zum 15. eines Monats aktualisiert.

Ist in der Apotheke zum Zeitpunkt der Vorlage der Verordnung kein rabattbegünstigtes Arzneimittel vorrätig, kann zur Akutversorgung sowie im Apothekennotdienst von der Abgabe eines solchen Arzneimittels abgesehen werden. Das Gleiche gilt, wenn der Abgabe eines rabattbegünstigten Arzneimittels aus Sicht des Apothekers im konkreten Einzelfall pharmazeutische Bedenken (§ 17 Abs. 5 Apothekenbetriebsordnung) entgegenstehen. Im Zusammenhang mit der Abgabe von topischen Dermatika können solche Bedenken zum Beispiel vorgetragen werden, wenn auf ein Präparat mit einem Konservierungsmittel ausgewichen werden muss, gegen das der Patient eine Kontaktallergie besitzt.

In den genannten Ausnahmefällen hat die Apotheke den Grund der abweichenden Abgabe auf dem Verordnungsblatt stichwortartig zu vermerken und das Sonderkennzeichen für die Nichtverfügbarkeit aufzudrucken. Letzteres muss auch dann geschehen, wenn die Apotheke wegen fehlender Lieferfähigkeit des Herstellers kein rabattbegünstigtes Arzneimittel abgeben kann. Liegt keiner der genannten Ausnahmefälle vor, muss die Apotheke bei Nichtabgabe eines rabattbegünstigten Arzneimittels eine Retaxation durch die zuständige Krankenkasse befürchten.

Für den verschreibenden Arzt hat der Gesetzgeber mit der Umkehr des Ausnahme-Regel-Verhältnisses bei der Substitution einen Paradigmenwechsel eingeleitet. Im Gegensatz zur früheren Rechtslage muss der Arzt die Substitution durch die Apotheke nunmehr durch Ankreuzen des „Aut-idem-Feldes“ auf dem Verordnungsblatt ausdrücklich ausschließen. Die Vertragsärzte der Gesetzlichen Krankenversicherung werden jedoch dazu angehalten, das „Aut-idem-Kreuz“ möglichst nicht zu setzen. So wurde zum Beispiel von der

Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern mit den Krankenkassen eine Erprobungsregelung für das Jahr 2009 vereinbart, wonach der Arzt bei überwiegender Einhaltung von Wirtschaftszielen bezogen auf bestimmte Leitsubstanzen und bei Erreichung einer „Aut-idem-Quote“ (Nicht-Ankreuzen des „Aut-idem-Feldes“) in Höhe von mindestens 80 Prozent seiner Arzneimittelverordnungen von der Richtgrößenprüfung nach § 106 SGB V befreit wird [1].

Wirkstoffidentische topische Dermatika sind nicht zwangsläufig therapeutisch äquivalent

Die geschilderten gesetzlichen Vorgaben sind derzeit so formuliert, dass sie rein formal auch für topische Dermatika, also Arzneimittel zur äußerlichen Behandlung von Hauterkrankungen, anwendbar sind. Dies dürfte der Grund dafür sein, dass zu verschiedenen wirkstoffidentischen topischen Dermatika bereits Rabattverträge zwischen einzelnen Krankenkassen und pharmazeutischen Herstellern existieren beziehungsweise Ausschreibungen dafür stattgefunden haben.

Bei der Anwendung dieser Maßnahmen wurde offensichtlich nicht berücksichtigt, dass topische Dermatika aufgrund ihrer Besonderheiten auch bei gleicher Wirkstoffmenge, gleicher zugelassener Indikation und gleicher Darreichungsform (zum Beispiel Salbe, Creme, Lotion oder Lösung) nicht ohne weitere Prüfungen als therapeutisch äquivalent einzustufen sind. Nach Auffassung der Gesellschaft für Dermopharmazie sind topische Dermatika nur dann für substituierbar zu erklären, wenn ihre therapeutische Äquivalenz durch geeignete klinische oder biopharmazeutische Untersuchungen festgestellt wurde. Solche Untersuchungen liegen jedoch längst nicht in so großem Umfang vor, als dass sich damit eine allgemeine Austauschbarkeit von topischen Dermatika mit gleichem Wirkstoffgehalt und gleicher Darreichungsform begründen ließe.

Die Besonderheiten, die für die klinische Wirksamkeit von wirkstoffidentischen topischen Dermatika relevant sind, hat die Gesellschaft für Dermopharmazie bereits in ihren Stellungnahmen vom 13. März 2002 und vom 30. Oktober 2006 ausführlich beschrieben [2, 3]. Danach hängt die Wirksamkeit dieser Arzneimittel nicht nur vom Wirkstoff und der Wirkstoffmenge, sondern ganz wesentlich auch von der jeweiligen Grundlage, dem so genannten „Vehikel“, ab. Seit langem ist bekannt, dass selbst geringe Unterschiede in der Art und Menge der Bestandteile des Vehikels die Freisetzung des Arzneistoffs aus der Grundlage, dessen Aufnahme in die Haut (Penetration) und dessen Verstoffwechslung (Metabolisierung) in der Haut verändern können. Durch solche Veränderungen kann letztlich die therapeutische Wirkung des Arzneimittels nicht unerheblich beeinflusst werden [2-4].

In den wenigen vorliegenden biopharmazeutischen Vergleichsuntersuchungen wurden in der Tat therapierelevante Unterschiede zwischen wirkstoffidentischen topischen Dermatika gefunden. So wurden zum Beispiel in einer Studie mit 11 zur topischen Behandlung des Herpes labialis zugelassenen Aciclovir-Cremes große Unterschiede in der Bioverfügbarkeit festgestellt, die auf unterschiedlich hohe Anteile des in den Vehikeln enthaltenen Penetrationsverstärkers Propylenglykol zurückführbar sind [5].

In einer Untersuchung zur Bioverfügbarkeit des topischen Glukokortikoids Prednicarbat, das bereits Gegenstand von Rabattverträgen respektive Ausschreibungen ist, wurden hinsichtlich der kutanen Resorption des Wirkstoffs ebenfalls relevante Unterschiede zwischen verschiedenen Handelspräparaten gefunden [4, 6]. Da selbst zwischen Präparaten mit identischer Zusammensetzung der Grundlage Unterschiede festgestellt wurden, spielt vermutlich auch das jeweilige Herstellungsverfahren für die Bioverfügbarkeit eine Rolle.

Dieselbe Untersuchung machte deutlich, dass die Resorption von kutan applizierten Arzneistoffen nicht unbedingt proportional zur Freisetzung des Wirkstoffs aus der Grundlage erfolgt. Die gefundenen Unterschiede in der Wirkstoffpenetration wurden auf den Metabolismus des Wirkstoffs in der Haut zurückgeführt. Als wesentliche Einflussgröße für die Metabolisierung von Prednicarbat in der Haut wird die Geschwindigkeit der in den Keratinozyten stattfindenden Esterhydrolyse an C₂₁ des Steroidgerüsts durch hauteigene Esterasen angesehen [4, 6].

Solche Unterschiede sind solange, wie keine gegenteiligen Untersuchungsergebnisse vorliegen, auch für andere topische Glukokortikoide zu erwarten, deren OH-Gruppen an C₂₁ und/oder an C₁₇ des Steroidgerüsts verestert sind. Zur letzteren Gruppe gehört mit Betamethason-17-valerat ein weiterer Wirkstoff, der bereits Gegenstand von Ausschreibungen zu Rabattverträgen ist.

Eigenwirkungen der Vehikel müssen bei der Frage der Austauschbarkeit beachtet werden

Bei der Diskussion um die Substituierbarkeit von wirkstoffidentischen topischen Dermatika müssen auch die oft nicht unerheblichen Eigeneffekte der Vehikel beachtet werden, die entweder erwünscht oder unerwünscht sein können. Erwünschte Eigeneffekte wurden zum Beispiel für die wirkstofffreie Grundlage einer bestimmten einprozentigen Terbinafin-Creme festgestellt, die in einer kontrollierten Studie gegen die wirkstoffhaltige Creme in über 30 Prozent der Fälle zu einer klinischen und mykologischen Abheilung von Fußpilz im Zehenzwischenraum (*Tinea pedis interdigitalis*) führte [7]. Würde die wirkstoffhaltige Creme ohne weitere Prüfung gegen eine andere Terbinafin-Creme mit gleicher Wirkstoffmenge

ausgetauscht, so könnte daraus eine geringere Eigenwirkung des Vehikels und infolgedessen eine schwächere Gesamtwirkung des Arzneimittels resultieren.

Ähnlich hohe Eigenwirkungen sind auch von hautzustandsgerecht ausgewählten Vehikeln in der topischen Behandlung von nicht infektiösen entzündlichen Hauterkrankungen, wie dem atopischen Ekzem, zu erwarten. Werden hier zum Beispiel Hydrocortison-haltige Zubereitungen eingesetzt, so ist davon auszugehen, dass die Eigenwirkung der Grundlagen, bezogen auf die Gesamtwirkung des jeweiligen Präparates, ebenfalls im zweistelligen Prozentbereich liegt [2]. Die hohe Eigenwirkung der Vehikel dürfte der Hauptgrund dafür sein, dass indikationsbezogene placebokontrollierte Wirksamkeitsnachweise für Hydrocortison-haltige Topika bis heute immer noch nicht in hinreichendem Umfang vorliegen.

Die komplexe Zusammensetzung der meisten topischen Dermatika besitzt auch unter dem Aspekt der Verträglichkeit Bedeutung: Gerade bei Patienten mit Hautkrankheiten liegt nicht selten eine Kontaktallergie oder sonstige Unverträglichkeit auf einzelne Inhaltsstoffe von Topika vor. Es gehört deshalb zu den vornehmsten Aufgaben des Arztes und in Sonderheit des Hautarztes, bei der Verordnung Präparate auszuwählen, die vom Patienten vermutlich gut vertragen werden. Von daher ist es wichtig, dass der verordnende Arzt nicht nur aus Kategorien wie Salbe, Creme, Lotion oder Lösung, sondern auch innerhalb einer Kategorie aus verschiedenen wirkstoffidentischen Zubereitungen auswählen kann.

Letzteres lässt sich derzeit in vielen Fällen nur durch Ankreuzen des „Aut-idem-Feldes“ auf dem Verordnungsblatt umsetzen. Da die Ärzte jedoch aus rabattvertragsrechtlichen Gründen dazu angehalten werden, das „Aut-idem-Kreuz“ möglichst nur im Ausnahmefall zu setzen, gelangen sie durch die derzeitige Regelung zwangsläufig in einen Konflikt zwischen therapeutischer Notwendigkeit und wirtschaftlichen Zwängen. Gleiches gilt für den Apotheker, wenn er in Fällen, in denen der Arzt das „Aut-idem-Kreuz“ nicht gesetzt hat, aufgrund von pharmazeutischen Bedenken eine Substitution ablehnt.

Gesundheitspolitische Aspekte zur Rabattvertragsregelung von topischen Dermatika

Ausdrücklich sei festgestellt, dass die Gesellschaft für Dermopharmazie das Gebot der Wirtschaftlichkeit in der gesetzlichen Krankenversicherung für unverzichtbar erachtet und auch das Instrument der Rabattverträge zu wirkstoffidentischen Arzneimitteln nicht generell in Frage stellt. Allerdings wäre es nicht nur von wirtschaftlichem, sondern auch von wissenschaftlichem Interesse, wenn die mit diesem pharmakoökonomischen Instrument erzielten Einsparungen transparent gemacht würden.

Des Weiteren ist die Gesellschaft für Dermopharmazie der Auffassung, dass in der notwendigen Debatte um Einsparungen im Arzneimittelsektor auch die speziellen Belange einzelner Arzneimittelgruppen ausreichend beachtet werden müssen. Die Gesellschaft setzt sich deshalb mit dem Ziel einer möglichst optimalen Versorgung von hautkranken Patienten mit Nachdruck dafür ein, dass bei ökonomisch motivierten gesundheitspolitischen Entscheidungen auch die Besonderheiten von topischen Dermatika berücksichtigt werden.

In diesem Zusammenhang hält die Gesellschaft für Dermopharmazie es für dringend geboten, dass Ausschreibungen für Rabattverträge nur auf dem Boden von wissenschaftlich gesicherter therapeutischer Äquivalenz stattfinden. Die Auffassung der Gesellschaft deckt sich mit der von Zulassungsbehörden, die allesamt für wirkstoffidentische topische Dermatika zu Recht immer einen individuellen klinischen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweis und/oder einen auf validierten Methoden basierenden Bioäquivalenznachweis fordern.

Topische Dermatika sind deshalb nach Auffassung der Gesellschaft für Dermopharmazie als „Solitärarzneimittel“ anzusehen, die nicht ohne Weiteres austauschbar sind. Von daher empfiehlt die Gesellschaft den gesetzlichen Krankenkassen, für diese Arzneimittel im Interesse ihrer Versicherten keine mit einer Substitutionspflicht einhergehenden Rabattverträge abzuschließen beziehungsweise schon bestehende Rabattverträge nicht zu verlängern. Im Übrigen steht die Gesellschaft den Krankenkassen gern beratend zur Verfügung, wenn Studien zur Bioäquivalenz von topischen Dermatika geplant sein sollten oder es darum geht, neue wissenschaftliche Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu bewerten.

Literatur

- [1] Mitteilung der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern: Arzneimittel-/Richtgrößenvereinbarung 2009 – Generelle Befreiung von Richtgrößenprüfung möglich. Journal Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern 18 (2009) 7
- [2] Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. vom 13. März 2002: Aut-idem-Regelung bei Hautarzneimitteln.
www.gd-online.de/german/veranstalt/images2002/aut_idem_13_3_2002/pdf
- [3] Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. vom 30. Oktober 2006: Vergleichbarkeit wirkstoffidentischer Topika.
www.gd-online.de/german/veranstalt/images/GD-Stellungnahme_Vergleichbarkeit_wirkstoffidentischer_Topika_2006.pdf

- [4] Müller-Bohn T: Untersuchungen an Prednicarbat-haltigen Topika – Präparate mit gleichem Wirkstoffgehalt zeigen Unterschiede in der Resorption. *DermaTopics* 7 (2007), Nr. 2, 20-22

- [5] Trotter L, Owen H, Holme P, Heylings J, Collin IP, Breen AP, Siyad MN, Nandra RS, Davis AF: Are all aciclovir cream formulations bioequivalent? *Int J Pharm* 304 (2005) 63-71

- [6] Lombardi Borgia S, Schlupp P, Mehnert W, Schäfer-Korting M: In vitro skin absorption and drug release – A comparison of six commercial prednicarbate preparations for topical use. *Eur J Pharm Biopharm* 68 (2008) 380-389

- [7] Korting HC, Tietz HJ, Bräutigam M, Mayser P, Rapatz G, Paul C: One week terbinafine 1 % cream (Lamisil®) once daily is effective in the treatment of interdigital tinea pedis – A vehicle controlled study. *Med Mycol* 39 (2001) 335-340

Diese Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. wurde vom Vorsitzenden, Dr. Joachim Kresken, Viersen, und vom Stellvertretenden Vorsitzenden, Prof. Dr. Hans Christian Korting, München, erarbeitet und vom Vorstand der GD zur Veröffentlichung freigegeben.