

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



11. August 2015

Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.

Warum wirkstoffidentische topische Dermatika nicht austauschbar sind

Im Rahmen des 2011 in Deutschland in Kraft getretenen Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) wurde mit dem Ziel, in der Gesetzlichen Krankenversicherung Einsparungen bei den Arzneimittelausgaben zu erzielen, die so genannte Aut-idem-Regelung nach § 129 Absatz 1 SGB V erweitert. Danach müssen die Apotheken Fertigarzneimittel, die vom Arzt für gesetzlich Versicherte verordnet werden, vorrangig gegen wirkstoffgleiche Fertigarzneimittel austauschen, zu denen zwischen der jeweiligen Krankenkasse und einem oder mehreren pharmazeutischen Herstellern Rabattverträge nach § 130a Absatz 8 SGB V bestehen.

Die Austauschpflicht für die Apotheke entfällt, wenn der Arzt auf dem Rezeptformular das „Aut idem-Kästchen“ angekreuzt hat oder das betreffende Arzneimittel beziehungsweise der darin enthaltene Wirkstoff vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die so genannte Substitutionsausschlussliste aufgenommen wurde. In dieser Liste sind Arzneimittel aufgeführt, die nicht gegen wirkstoffgleiche Arzneimittel ausgetauscht werden dürfen. Dazu gehören bis jetzt unter anderem die auch in der Dermatologie eingesetzten systemischen Immunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin.

Topische Dermatika erfüllen die Kriterien der Substitutionsausschlussliste des G-BA

Die GD Gesellschaft für Dermopharmazie plädiert dafür, mit einer der nächsten Tranchen auch topische Dermatika, also Mittel zur örtlichen Behandlung von Hauterkrankungen, in die Substitutionsausschlussliste aufzunehmen. Diese in Darreichungsformen wie Salbe, Creme, Lotion, Gel oder Lösung vorliegenden Arzneimittel erfüllen die vom G-BA veröffentlichten Kriterien, wonach eine Aufnahme in die Liste unter anderem dann möglich ist, wenn es durch den Arzneimittelaustausch zu relevanten klinischen Beeinträchtigungen kommen kann, die nicht nur patientenindividuell begründet sind [1].

Der Austausch eines topischen Dermatikums gegen ein wirkstoffidentisches Präparat kann zu relevanten klinischen Beeinträchtigungen führen und das angestrebte Therapieergebnis negativ beeinflussen. Die Beeinträchtigungen sind nur zu einem geringen Teil auf patientenindividuell bedingte Kontaktallergien oder sonstige Unverträglichkeiten gegenüber einzelnen Bestandteilen des Arzneimittels zurückzuführen.

Die Hauptgründe, warum topische Dermatika nicht austauschbar sind, liegen in dem für die Therapie von Hautkrankheiten maßgeblichen Zusammenspiel von Wirkstoff und Vehikel, das keine patientenindividuellen Ursachen hat. Das Vehikel ist dabei nicht nur ein Transportmittel für den Wirkstoff, sondern es trägt selbst maßgeblich zur Wirkung bei. Topische Dermatika werden in viel stärkerem Ausmaß als die meisten anderen Arzneimittel durch feine Differenzierungen der Arzneiform charakterisiert.

Die Vehikel von topischen Dermatika sind maßgeblich an der Wirkung beteiligt

Zur Lokalthherapie von Hauterkrankungen besteht in allen Lehrbüchern Konsens darüber, dass der Wirkstoff immer in einem Vehikel eingesetzt werden sollte, das auf das zu behandelnde Hautareal und den jeweiligen Hautzustand abgestimmt ist. So wird bei einem fett-feuchten Hautzustand oder bei akut entzündlicher Haut die Verwendung fettfreier oder fettarmer Grundlagen empfohlen (zum Beispiel Hydrogele, O/W-Lotionen oder O/W-Cremes), während bei einem trocken-fettarmen Hautzustand stärker fettende Grundlagen (zum Beispiel hydrophobe Salben oder W/O-Cremes) bevorzugt werden sollten. Darüber hinaus sind vielfältige Varianten und Zwischenstufen möglich.

Eine adäquate Therapie nach den allgemein gültigen Lehrempfehlungen ist jedoch durch die rabattvertragsbedingte Substitutionspflicht häufig nicht sichergestellt. So kann es zum Beispiel vorkommen, dass die Apotheke eine vom Arzt verordnete W/O-Creme gegen eine O/W-Creme mit gleichem Wirkstoff austauschen muss, da in den Rabattverträgen nicht zwischen W/O- und O/W-Cremes differenziert wird. Ein solcher Arzneimittelaustausch gefährdet nicht nur den Therapieerfolg, sondern kann sogar zu einer Verschlechterung des Hautzustands führen.

Dass die Eigenwirkung des Vehikels mit entscheidend für den Therapieerfolg ist, zeigt sich häufig auch in placebokontrollierten klinischen Studien. So wurde in einer Studie mit einer einprozentigen Terbinafin-Creme in über 30 Prozent der Fälle eine klinische und mykologische Abheilung von Fußpilz im Zehenzwischenraum (*Tinea pedis interdigitalis*) durch die wirkstofffreie Grundlage festgestellt [2]. Im Gegensatz dazu wurde für eine alkoholische Terbinafin-Lösung mit gleichem Wirkstoffgehalt nur ein Placeboeffekt von vier Prozent gefunden [3]. Diese Befunde sprechen dafür, dass bestimmte Grundlagen die Restitution einer gestörten Hautbarriere fördern. Dies ist nicht nur bei Fußpilz, sondern auch bei anderen mit einer Störung der Hautbarriere einhergehenden Dermatosen von Bedeutung.

Art und Zusammensetzung des Vehikels nehmen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit

Ein weiterer Grund, warum topische Dermatika nicht ausgetauscht werden sollten, ist der oft unterschiedlich starke Einfluss des Vehikels auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs. So haben vergleichende biopharmazeutische Untersuchungen an konzentrationsgleichen Formulierungen mit den Glukokortikoiden Prednicarbat und Betamethason-17-valerat gezeigt, dass selbst unbedeutend erscheinende Unterschiede in der Art und Menge der Bestandteile des Vehikels die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Grundlage, dessen Penetration in die Haut und dessen Metabolisierung in der Haut in therapeutisch relevantem Ausmaß verändern können [4, 5]. Das Gleiche gilt, wenn die Arzneimittel nach unterschiedlichen Verfahren hergestellt werden [4].

Welch große Bedeutung einzelne Bestandteile des Vehikels haben können, zeigte sich zum Beispiel in einer Bioverfügbarkeitsstudie mit 11 konzentrationsgleichen Aciclovir-Cremes zur Behandlung des Herpes labialis [6]. Die in dieser Studie gefundenen, beträchtlichen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit wurden auf unterschiedlich hohe Anteile des Penetrationsverstärkers Propylenglykol zurückgeführt. Ein anderes Arzneimittel, bei dem die Bedeutung bestimmter Vehikelbestandteile deutlich wird, ist ein dreiprozentiges Diclofenac-Gel zur Behandlung aktinischer Keratosen. Bei diesem Präparat sorgt ein Zusatz von 2,5 Prozent Hyaluronsäure dafür, dass der Wirkstoff Diclofenac nicht nur besser in die Epidermis penetriert, sondern auch über einen ausreichend langen Zeitraum dort lokalisiert wird [7, 8].

Für wirkstoffidentische topische Dermatika gelten spezielle Zulassungskriterien

Die erwähnten Besonderheiten der topischen Dermatika sind auch für die Zulassung von Bedeutung. So werden generische topische Dermatika gemäß Vorgabe des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nicht allein durch den Verweis auf die Daten eines Referenzarzneimittels zugelassen, sondern es müssen im Rahmen eines so genannten Hybrid-Antrags stets auch eigene klinische Studien vorgelegt werden [9].

Dagegen werden Bioäquivalenzstudien, wie sie ansonsten bei Generika-Zulassungen üblich sind, für die Zulassung von wirkstoffidentischen topischen Dermatika weder vom BfArM noch

von anderen Zulassungsbehörden akzeptiert. Die Begründung dafür findet sich in der nach wie vor gültigen „Note of Guidance on the clinical requirements of locally applied, locally acting products containing known constituents“ der European Medicines Agency (EMA) aus dem Jahr 1996 [10].

Topische Dermatika nehmen eine Sonderstellung unter den Topika ein

Die geschilderten Zusammenhänge machen deutlich, dass wirkstoffidentische topische Dermatika wegen des komplexen Zusammenspiels zwischen Wirkstoff und Vehikel im Regelfall nicht therapeutisch äquivalent sind. Da mögliche Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit sich nicht patientenindividuell begründen lassen und auch vom verordnenden Arzt und der abgebenden Apotheke nicht zu überblicken sind, sollten topische Dermatika deshalb im Sinne einer evidenzbasierten dermatologischen Therapie für nicht austauschbar erklärt und in die Substitutionsausschlussliste des G-BA aufgenommen werden.

Bei einer Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste sollte berücksichtigt werden, dass die Nicht-Austauschbarkeit topischer Dermatika nicht nur für einzelne, sondern für alle dermatologischen Indikationen gilt. Sollte der G-BA zum Beispiel nur topische Dermatika zur Behandlung der Psoriasis für nicht austauschbar bestimmen, so wäre dies nicht zielführend, weil eine Substitution auch bei anderen Dermatosen zu klinisch relevanten Beeinträchtigungen führen kann. Dies gilt insbesondere für Hautkrankheiten, die mit einer Störung der epidermalen Barriere einhergehen, zum Beispiel atopische Ekzeme und Rosazea.

Die derzeitige Substitutionspraxis von wirkstoffidentischen topischen Dermatika widerspricht auch der Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) [11]. Danach kann eine Substitution nicht nur bei topisch applizierten, lokal wirksamen Arzneimitteln kritisch sein, sondern auch bei systemischen Arzneimitteln, die dermal oder auf Schleimhäute appliziert sowie pulmonal oder intranasal angewendet werden. Die Frage, ob auch diese Arzneimittel die Kriterien für eine Aufnahme in die Substitutionsausschlussliste des G-BA erfüllen, sollte nach Auffassung der Gesellschaft für Dermopharmazie jedoch gesondert und nicht im Kontext mit den topischen Dermatika diskutiert werden.

Quellen/Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss: Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem). www.gba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/aut-idem (veröffentlicht am 8. Juni 2015; letzter Zugriff am 4. August 2015).
- [2] 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. LAS-INT-06 Study Group. *Med Mycol* 39 (2001) 335-340
- [3] Lebwohl M, Elewski B, Eisen D, Savin RC: Efficacy and safety of terbinafine 1% solution in the treatment of interdigital tinea pedis and tinea corporis or tinea cruris. *Cutis* 67 (2001) 261-266
- [4] 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
- [5] Wiedersberg S, Naik A, Leopold CS, Guy RH: Pharmacodynamics and dermatopharmacokinetics of betamethasone 17-valerate – Assessment of topical bioavailability. *Br J Dermatol* 160 (2009) 676-686
- [6] 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

- [7] Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC: Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases – Molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 17 (2004) 207-213
- [8] Brown MB, Jones SA: Hyaluronic acid – A unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19 (2005) 308-318
- [9] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Hybrid-Antrag. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsarten/hybridantrag (veröffentlicht 2013; letzter Zugriff am 4. August 2015)
- [10] European Medicines Agency (EMA): Note for Guidance on the clinical requirements of locally applied, locally acting products containing known constituents. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003687.pdf (veröffentlicht im November 1995, wirksam seit Juni 1996; letzter Zugriff am 4. August 2015)
- [11] Blume H, Brauer KG, Dingermann T, Mutschler E, Steinhilber D, Abdel-Tawab M, Zündorf I: Gute Substitutionspraxis – Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V. (DPhG). www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionspraxis.pdf (veröffentlicht am 24. Februar 2014; letzter Zugriff am 11. August 2015)

Verfahren zur Konsensbildung

Die vorliegende Stellungnahme wurde vom Vorstand der GD Gesellschaft für Dermopharmazie unter der Federführung des GD-Vorsitzenden Dr. Joachim Kresken, Viersen, erarbeitet und gibt das Meinungsbild von 470 Dermatologen, Pharmazeuten und anderen in der GD vereinigten Experten wieder. Sie nimmt Bezug auf eine bei der GD-Mitgliederversammlung am 23. März 2010 verabschiedete Resolution, wonach die Nicht-Substituierbarkeit von topischen Dermatika im gesetzlichen Regelwerk verankert werden sollte.