

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der
Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft**

**zur Austauschbarkeit
von wirkstoffgleichen Arzneimitteln**

Berlin, den 22.07.2009

www.akdae.de

Die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel (Aut Idem-Substitution) nach § 129 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) erlaubt den Austausch von Arzneimitteln unter bestimmten Voraussetzungen, nämlich: gleiche Zusammensetzung des Fertigarzneimittels nach Art und Menge, gleiche Packungsgröße, gleiche (oder austauschbare) Darreichungsform und Wirkstofffreigabe wie das Fertigarzneimittel, für welches von einem pharmazeutischen Unternehmen originale Unterlagen zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorgelegt wurden (sog. Referenzarzneimittel) und auf welche im Verfahren der Zulassung Bezug genommen wurde.

Für derartige Arzneimittel (sog. Generika) kann berechtigt angenommen werden, dass sie die gleiche Wirksamkeit in all den Anwendungsgebieten aufweisen, für welche das Referenzarzneimittel zugelassen wurde, und ein gleiches Sicherheitsprofil aufweisen. Damit erscheint eine weitere Voraussetzung nach § 129 SGB V für die Aut Idem-Substitution – der gleiche Indikationsbereich – erfüllt. Die Möglichkeit des therapeutisch äquivalenten Austauschs gilt auch für Arzneimittel mit problematischen Wirkstoffen, da für solche der Beleg der Bioäquivalenz, d. h. eines gleichen Konzentrations-Zeit-Profiles mit dem Referenzarzneimittel Voraussetzung für die Zulassung ist. Auch der Austausch eines Generikums gegen ein anderes ist durch den Bezug auf ein gemeinsames Referenzarzneimittel als Zulassungsvoraussetzung unter Anwenden der bereits genannten Kriterien therapeutisch äquivalent möglich. Bestätigt wird diese Position durch das Ergebnis einer Auswertung von 47 veröffentlichten klinischen Studien, die keinen Hinweis auf eine therapeutische Nicht-Äquivalenz des Generikums im Vergleich zum Originalanbieter ergab (Kesselheim et al., 2008).

Substitution von Originalpräparaten durch in der Regel kostengünstigere Generika wird in Deutschland von einem großen Teil von praktisch tätigen Ärzten akzeptiert. Nach Schwabe (2008) wurden 2007 65% der Verordnungen als Generika getätigt. Jedoch gibt es noch immer Bedenken zur therapeutischen Äquivalenz, wie aus persönlichen Mitteilungen und einer Befragung hervorgeht (Simmenroth-Nayda et al. 2006). In den persönlichen Mitteilungen wird darauf hingewiesen, dass ein wiederholter Wechsel des Arzneimittels auch bei Bioäquivalenz durch Wechsel von Form, Größe oder Farbe der Darreichungsform Patienten irritieren und zu Einnahmefehlern oder Verschlechterung der Therapietreue (Adhärenz) führen kann. Daten zum Ausmaß eines möglichen Einflusses auf die Therapietreue fehlen.

Publizierte Daten zu therapeutischen Problemen, meist in Form einer geringeren Wirksamkeit, liegen aus dem Ausland bei einer geringen Zahl an Arzneimittelgruppen vor. Alle derartigen Arzneimittel zeichnen sich durch eine enge therapeutische Breite aus: Antiepileptika (Zachry et al., 2009), HIV-Arzneimittel (Khan, 2004), Immunsuppressiva wie

Mycophenolat und Cyclosporin (Masri et al., 2004) sowie Schilddrüsenhormon (Green, 2005). Für letzteres gibt es auch therapeutische Bedenken beim unkontrollierten Austausch in Deutschland (Anonymus, 2009).

Neben der Frage der therapeutischen Äquivalenz führt in der praktisch-therapeutischen Situation bei Patienten und Ärzten weiterhin zu Irritationen, dass Beipackzettel von Fertigarzneimitteln (mit gleicher Zusammensetzung des Fertigarzneimittels nach Art und Menge, gleicher Darreichungsform und Wirkstofffreigabe) nicht immer identische Anwendungsgebiete aufweisen. Die AkdÄ ist mehrfach angefragt worden, welche haftungsrechtlichen Konsequenzen sich aus diesem Tatbestand ergeben.

Die AkdÄ weist in solchen Fällen auf die Rechtsauffassung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) hin, die besagt, dass der pharmazeutische Unternehmer die verschuldensunabhängige Gefährdungshaftung nach § 84 Arzneimittelgesetz trägt, wenn das Arzneimittel im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs, d. h. nach dem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis eingesetzt wird. Nach Rechtsauffassung des BMG bewegt sich die Anwendung eines Arzneimittels im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs, wenn es in einer Indikation eingesetzt wird, für die ein anderes, wirkstoffgleiches Arzneimittel mit identischer Packungsgröße, Wirkstärke und gleicher (austauschbarer) Darreichungsform zugelassen ist. In solchen Fällen liegt die verschuldensunabhängige Gefährdungshaftung weder bei verordnenden Ärzten noch bei abgebenden Apothekern. Diese rechtliche Auffassung ist den meisten Ärzten und Apothekern nicht bekannt. Weiterhin ist für Patienten nicht nachvollziehbar, dass, wenn der beigefügte Beipackzettel keine Information über die Anwendung des Arzneimittels bei ihrer Erkrankung ausweist, dieses dennoch bei ihrer Erkrankung eingesetzt werden kann. Dies führt zu Unsicherheiten und Irritationen und kann durch Verschlechterung der Therapietreue das Erreichen des Behandlungsziels und die Gesundheit des Patienten gefährden.

Die AkdÄ empfiehlt deshalb:

1. Durch eine gut verständliche Information breiter Kreise unter Einbeziehung der Vertreter der Betroffenen (Ärzte, Apotheker, Patienten) die rechtliche Situation bekannt zu machen.
2. Sicherzustellen, dass bei der Aut Idem-Substitution präzise formulierte Kriterien angewendet werden; hierzu gehören gleiche Zusammensetzung des Fertigarzneimittels nach Art und Menge, gleiche (oder austauschbare) Darreichungsform und Wirkstofffreigabe wie das Fertigarzneimittel, für welches von einem pharmazeutischen Unternehmen originale Unterlagen zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorgelegt wurden (sog. Referenzarzneimittel) und auf welche im

Verfahren der Zulassung Bezug genommen wurde, beziehungsweise, welches verordnet wurde, sowie auch die Teilbarkeit von Arzneimitteln mit festen oralen Darreichungsformen (Qinzler et al., 2008).

Literatur

Anonymus (2009) Bioäquivalenz von Levothyroxin-Präparaten Arzneimittelbrief 43, 31b

Green WL (2005) New questions regarding bioequivalence of levothyroxine preparations: a clinician's response. AAPS J. 30;7(1):E54-8.

Kesselheim AS, Misono A S, Lee J L, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH (2008) Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease A Systematic Review and Meta-analysis JAMA. 300(21):2514-2526.

Khan A. (2004) WHO drops two generics from approved HIV drugs list. Lancet.363:2147.

Masri MA, Andrysek T, Rizk S, Matha V. (2004) The role of generics in transplantation: TM-MMF versus Cellcept in healthy volunteers. Transplant Proc. 36:84-5.

Quinzler R, Bertsche T, Szecsenyi J, Haefeli WE. (2008) Teilung von Tabletten: Welchen Einfluss haben Rabattverträge auf die Verordnungsqualität?. Med Klin (Munich) 103(8):569-574.

Schwabe U. (2008) Arzneiverordnungen 2007 im Überblick. In: Schwabe U., Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2008. Springer. S. 1-45.

Simmenroth-Nayda A, Hummers-Pradier E, Ledig T, Jansen R, Niebling W, Bjerre LM, Kochen MM, Himmel W. (2006) Verschreibung generischer Arzneimittel in der Allgemeinmedizin. Ergebnisse einer Befragung von niedergelassenen Allgemeinärzten. Med Klin 101:705-10.

Zachry WM III., Doan QD, Clewell JD, Smith BJ.(2009) Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. Epilepsia 50: 493-500