

vfa-Positionspapier

„Darreichungsformen in der Erstattungsregulierung“

Zusammenfassung

Neben der Entwicklung neuer Wirkstoffe gehört es zum Kerngeschäft der forschenden Pharma-Unternehmen, die Wirksamkeit des Arzneimittels, die Patientensicherheit, -verträglichkeit und Nutzerfreundlichkeit über die Neu- bzw. Weiterentwicklung von Darreichungsformen weiter zu erhöhen. Diese Forschungs- und Entwicklungsleistungen der pharmazeutischen Industrie und damit zugleich der zusätzliche Nutzen für die Patienten sind in Gefahr, weil in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht die Standards Anwendung finden, die auf europäischer Ebene aus gutem Grund in den letzten zwanzig Jahren entwickelt und verfeinert wurden.

Die Darreichungsformen nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln des Europäischen Arzneibuchs sind in den sog. „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuch-Kommission beschrieben. Die Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs sind verbindlich. Dies gilt einerseits für die pharmazeutischen Unternehmer im Zulassungsverfahren. Andererseits haben sich auch die Instrumente der Erstattungsregulierung in Gänze an den zulassungsrechtlichen Vorgaben auszurichten - und damit auch deren Anwendung im Detail durch die GKV-Selbstverwaltung: Bei der Frage einer Vergleichbarkeit von Darreichungsformen sind die Standard Terms heranzuziehen. Eine verkürzte und damit unvollständige Ausrichtung an diesen Vorgaben ist nicht sachgerecht und damit inakzeptabel. Der fortschreitenden Entwicklung neuartiger Darreichungsformen ist Rechnung zu tragen.

Die Europäische Arzneibuch-Kommission stellt bezüglich der Vergleichbarkeit von Darreichungsformen in den Standard Terms klar, dass eine „Pharmaceutical Form“ im Zulassungsverfahren unter Umständen als gleich angesehen wird, wenn sie sich allein durch das Behältnis unterscheidet. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass auch ein anderes Behältnis als relevant eingestuft werden kann und damit zu einer Unterscheidung der „Pharmaceutical Form“ im Zulassungsverfahren führen kann.

Diesem Umstand wird von Seiten der Selbstverwaltung keine Beachtung geschenkt. Dies gefährdet die Arzneimittelsicherheit und steigert den Beratungsbedarf beim Arzt und in der Apotheke. Außerdem sind pharmazeutische Unternehmer wegen der undifferenzierten und nicht sachgerechten Berücksichtigung bzw. Unterscheidung von Darreichungsformen von ungerechtfertigten Preisabschlägen betroffen.

Einleitung

Seite 2/9

Der Begriff der Darreichungsform findet, wenn es um das Thema Erstattungsregulierung geht, in der öffentlichen und politischen Diskussion wenig Beachtung. Dort spielt eher der Preis für einen Wirkstoff eine Rolle. Dabei ist die Darreichungsform für die Wirksamkeit, die Patientensicherheit, -verträglichkeit und auch die Handhabbarkeit von hoher Bedeutung. Nicht ohne Grund findet sich deshalb die Darreichungsform als Begriff im Arzneimittelgesetz an vielen Stellen wieder. Und ebenso ist die Darreichungsform - von der Öffentlichkeit weitgehend unbemerkt - inzwischen Gegenstand verschiedener gesetzlicher, untergesetzlicher bzw. selbstverwalterisch geregelter Normen, die die Finanzierung von Arzneimitteln durch die verschiedenen Ausgaben-träger in GKV und PKV regulieren.

Die Darreichungsform beschreibt nicht allein nur die Zubereitung des Wirkstoffs etwa in fester oder flüssiger Form. Entscheidend ist darüber hinaus, wie der Wirkstoff in den Körper des Patienten gelangt. Dabei ist eine differenzierte Betrachtung zwingend erforderlich. Es macht einen Unterschied, ob eine Injektionslösung unter die Haut oder direkt in die Vene gespritzt wird (Unterscheidung nach der Art der Anwendung). Desweiteren ist beispielsweise entscheidend, ob die Injektionslösung in einem für den Patienten handhabbaren Behältnis (Fertigspritze) zur Selbstanwendung bereit gestellt wird oder ob ein Behältnis (Vial) mit einem Pulver geliefert wird, das zunächst mit einem Lösungsmittel versetzt und mit einer Spritze aufgezogen werden muss, bevor es vom Arzt zu verwenden ist. Ebenfalls ist zu berücksichtigen, ob der Patient das Medikament – wie etwa bei einer Fertigspritze – unmittelbar selbst anwenden kann oder weitere Applikationssysteme verwenden muss (Unterscheidung nach dem Behältnis).

Dieses Positionspapier soll Klarheit schaffen in den Fällen, in denen der Begriff der Darreichungsform in der Erstattungsregulierung angesprochen ist. Dabei soll Missverständnissen und Fehlinterpretationen bei der Frage der Vergleichbarkeit von Darreichungsformen vorgebeugt werden. Der Gesetzgeber ist gefordert, die Balance der Interessen aller Beteiligten zu wahren, damit Kostensenkungsüberlegungen nicht einseitig über das Patientenwohl gestellt werden.

Die Darreichungsform im Arzneimittelgesetz (AMG)

Seite 3/9

Der pharmazeutische Unternehmer wird über das Arzneimittelgesetz in vielfältiger Weise bzgl. der Darreichungsform verpflichtet, u. a.:

- Angabe der Darreichungsform bei der Zulassung (§ 22 AMG).
- Benennung der Darreichungsform auf dem Behältnis und der äußeren Umhüllung (§ 10 AMG), in der Packungsbeilage (§ 11 AMG) sowie der Fachinformation (§ 11a AMG).
- Eine Änderung in eine vergleichbare Darreichungsform bedarf der Zustimmung der zuständigen Bundesoberbehörde (§ 29 AMG).
- Es dürfen nur Darreichungsformen angefertigt werden, die den anerkannten pharmazeutischen Regeln, also dem Arzneibuch entsprechen (§ 55 AMG).

Der Begriff der Darreichungsform selbst ist nicht legaldefiniert, wie der Europäische Gerichtshof (EuGH) mit Urteil vom 29.04.2004 (Rechtssache C-106/01) festgestellt hat. Der Inhalt des Arzneibuchs fasst den Stand der Erkenntnisse über die pharmazeutischen Grundregeln im Sinne eines Sachverständigengutachtens zusammen. Insofern ist der Begriff der Darreichungsform wie im Arzneibuch auszulegen, d.h. dessen Vorgaben gemäß zu verwenden. Die Darreichungsformen nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln des Europäischen Arzneibuchs sind in den sog. „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuch-Kommission beschrieben (siehe hierzu weiter unten).

Die Darreichungsform im Sozialgesetzbuch (SGB) V

Der Begriff der Darreichungsform wird im SGB V bei der Festbetragsgruppenbildung (§ 35 Abs. 1 SGB V), bei der Aut-idem-Regelung (§ 129 Abs. 1 SGB V) und beim erweiterten Preisermäßigung (§ 130a Abs. 3a SGB V) angesprochen. Bei der Festbetragsgruppenbildung benennt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Darreichungsform und fasst Gruppen mit aus seiner Sicht vergleichbaren Darreichungsformen zusammen. In diesem Zusammenhang wies der G-BA mit Schreiben vom 01.07.2008 darauf hin, dass zur Vereinheitlichung die Standard Terms angewandt werden. Dies bezieht sich jedoch nur auf die Bezeichnung für Darreichungsformen.

Die Apotheken haben ein Arzneimittel abzugeben, das die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform besitzt. Der G-BA gibt dazu in den Richtlinien nach § 92 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeuti-

schen Vergleichbarkeit. In einem Rahmenvertrag haben der Spitzenverband Bund der Krankenkassen und die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildete maßgebliche Spitzenorganisation der Apotheker das Nähere geregelt. Nach diesem Rahmenvertrag sind Darreichungsformen mit identischer Bezeichnung in der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) gleich und Darreichungsformen nach den Hinweisen des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 129 SGB V austauschbar. Auch in Bezug auf die Austauschbarkeit von Arzneimitteln nach § 129 SGB V weist der G-BA in den Tragenden Gründe zum Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie vom 10.01.2012 darauf hin, dass zur Bezeichnung der Darreichungsformen die Standard Terms zugrunde gelegt werden.

Das Verhältnis von AMG und SGB V

Wie oben beschrieben, wird der Begriff der Darreichungsform sowohl im AMG als auch im SGB V verwendet, aber nicht legaldefiniert. Für das Verhältnis zueinander ist in dieser Frage festzustellen, dass sich die Regelungen des SGB V an denen des AMG orientieren. Das ergibt sich einerseits aus der Gesetzesbegründung zu § 130a Abs. 3a SGB V (Bundestag-Drucksache 17/2170, S. 37). Andererseits ist ein Nachrangigkeitsverhältnis aufgrund einer systematischen Auslegung erkennbar: Das Zulassungsrecht im AMG gibt zwingend vor, eine Darreichungsform im Zulassungsantrag zu benennen. Und erst ein zugelassenes Arzneimittel ist im Regelfall erstattungsfähig seitens der GKV. Insofern orientiert sich das SGB V am AMG in Bezug auf die Ausgestaltung der Darreichungsform.

Darreichungsformen nach den Standard Terms: Geschichte, Ziele und Missverständnisse

Auslöser für die Erstellung der Standard Terms war die in der „CPMP Note for Guidance 3593/91“ beschriebene „List of ‚allowed‘ terms“ aus dem Jahr 1991. Auf Bitten der Europäischen Kommission wurde die ursprüngliche „List of ‚allowed‘ terms“ überarbeitet, in Standard Terms umbenannt und im Jahr 1996 von der Europäischen Arzneibuch-Kommission anerkannt. Seitdem bezieht sich die Europäische Kommission in ihren Richtlinien und relevanten Dokumenten auf die Standard Terms. Die Begrifflichkeiten nach den Standard Terms finden u. a. Verwendung:

- (i) im Zulassungsdossier,
- (ii) in der Fachinformation,
- (iii) in der Packungskennzeichnung sowie
- (iv) in der Packungsbeilage.

Mit den Standard Terms werden zwei Ziele verfolgt: Erstens sollen die Informationen für Patienten, Nutzer und Verordner bereit gestellt werden und zweitens sollen mit Hilfe des Standard Terms Produkte gleichen Handelsnamens unterschieden werden. Dabei soll in jeder Beziehung ein Standard Term mit Blick auf den Patienten formuliert werden. Die wesentliche Information der Darreichungsform als „Pharmaceutical Form“ wurde und wird als Kombination des vom Hersteller präsentierten Produkts und der Form, in der es eingenommen wird, beschrieben.

Obwohl die ursprüngliche Liste den Titel „Standard Terms for Pharmaceutical Forms, Containers and Closures and Administration Devices“ trug und für jede dieser Begrifflichkeiten eigene Listen vorgesehen waren, sah man bereits seinerzeit die Notwendigkeit, in bestimmten Fällen den Standard Term zur Darreichungsform („Pharmaceutical Form“) als Kombination, d. h. inkl. der Art der Anwendung sowie des Behältnisses darzustellen. Diese Notwendigkeit ergibt sich nicht nur, um Produkte gleichen Handelsnamens unterscheiden zu können, sondern auch aus Gründen der Sicherheit. Auch nach dem Arzneimittelgesetz ergibt sich die Notwendigkeit einer möglichst eindeutig zu bezeichnenden Darreichungsform.

Ebenfalls bereits 1996 wurde neben der wünschenswerten Erarbeitung von Standard Terms die Wichtigkeit einer europäischen Harmonisierung der pharmazeutischen Fachtermini gesehen. Die Notwendigkeit ergibt sich vor allem vor dem Hintergrund der teilweise deckungsgleichen bzw. sich über die Zeit geänderten Verwendung bzw. Bedeutung der Begriffe „Dosage Form“, „Pharmaceutical Dosage Form“ sowie „Pharmaceutical Form“.

Erschwerend kommt hinzu, dass die Begriffe undifferenziert und gleichartig als „Darreichungsform“ in die deutsche Sprache übersetzt werden. Dies führt zu Missverständnissen. So liest man auf den Internet-Seiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Definition der Standard Terms die Übersetzung Darreichungsform, Behältnis und Art der Anwendung nebeneinander und könnte deshalb von einer Auftrennung dieser Begriffe ausgehen.

Die Annahme einer künstlichen Abtrennung von Behältnissen sowie der Art der Anwendung ist jedoch durch die Standard Terms nicht gedeckt: Folgt man dieser Auftrennung wird der solchermaßen verstandene Begriff der „Darreichungsform“ nach aktueller Definition in englischer Sprache als „Dosage Form“ bezeichnet. Dies ist jedoch eine unvollständige Bestimmung einer Darreichungsform nach den Standard Terms. Denn nach der Definition der Europäischen Arzneibuch-Kommission ergibt sich die Darreichungsform, verstanden als „Pharmaceutical Form“, in bestimmten Fällen erst unter Berücksichti-

gung der Kombination aus „Dosage Form“, „Route(s)/Method(s) of Administration“ und/oder „Container/Administration Device“.

Seite 6/9

Zur Vergleichbarkeit von Darreichungsformen

Bei der Frage einer Vergleichbarkeit sind nach Auffassung des EuGH die Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission von Darreichungsformen heranzuziehen, weil der Anhang von Richtlinie 91/507/EWG (19.07.1991) den Antragsteller im Zulassungsverfahren dazu verpflichtet, Angaben und Unterlagen nach den Hinweisen des Europäischen Arzneibuchs zusammenzustellen. Der EuGH kommt bei der Beantwortung der Frage einer Vergleichbarkeit von Darreichungsformen weiterhin zu dem Schluss, dass eine Vergleichbarkeit gegeben sein wird, „sofern die Unterschiede bei der Einnahmeform wissenschaftlich nicht erheblich erscheinen“.

In einer Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes (20.07.1988) wurde zuvor darauf hingewiesen, dass bei der Ermittlung der Vergleichbarkeit der Darreichungsformen innerhalb dort angegebener Gruppen im konkreten Einzelfall die Freisetzung, Bioverfügbarkeit und biologische Verfügbarkeit am Erfolgsorgan berücksichtigt werden muss. Bei einzelnen der aufgeführten Gruppen wurde weiterhin explizit darauf hingewiesen, dass bei der Prüfung der Vergleichbarkeit verschiedener Darreichungsformen, je nach den Umständen des Einzelfalls, etwa auch Anwendungsart, Resorptionsprofil, das galenische Vehikel (Träger) und die daraus resultierende In-Vitro-Freisetzung herangezogen werden muss. In einer weiteren Bekanntmachung vom 23. Oktober 1990 stellt das Bundesgesundheitsamt klar, dass allgemein von einer Vergleichbarkeit verschiedener Darreichungsformen im Regelfall nur dann ausgegangen werden kann, wenn Aggregatzustand, Anwendungsart und -ort identisch sind und eine in etwa gleiche Freisetzung und Bioverfügbarkeit der arzneilich wirksamen Bestandteile gewährleistet sind.

Die Europäische Arzneibuch-Kommission stellt bezüglich der Vergleichbarkeit von Darreichungsformen in den Standard Terms klar, dass eine „Pharmaceutical Form“ im Zulassungsverfahren unter Umständen als gleich angesehen wird, wenn sie sich allein durch das Behältnis unterscheidet. Im Umkehrschluss bedeutet dies allerdings, dass auch ein anderes Behältnis als relevant eingestuft werden kann und damit zu einer Unterscheidung der „Pharmaceutical Form“ im Zulassungsverfahren führen kann.

Qualitätssicherung in der Weiterentwicklung der Standard Terms

Seite 7/9

Die Standard Terms werden durch die AG Standard Terms bei der Europäischen Arzneibuch-Kommission laufend aktualisiert und überarbeitet. Zur Qualitätssicherung der weiteren Vereinheitlichung und Harmonisierung wurde im Jahr 1998 ein Verfahren für die Neueinführung, Änderung oder Streichung von neuen Standard Terms etabliert. Berechtigt zur Einreichung von Vorschlägen sind dabei allein die nationalen und internationalen Zulassungsbehörden sowie die Europäische Kommission. Ein Vorschlag für einen neuen Standard Term kann durch diese Akteure nur eingebracht werden, sofern es bisher weder einen Standard Term noch eine Kombination bisheriger Standard Terms gibt, die diesen Vorschlag umschreiben.

Aufgaben und Interessen der Gemeinsamen Selbstverwaltung

Die Gemeinsame Selbstverwaltung im Solidarsystem der Gesetzlichen Krankenversicherung ist an Leistungen interessiert, die ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind und das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen (§ 12 SGB V). Gleichzeitig muss die Qualität und Wirksamkeit der von den Krankenkassen zur Verfügung gestellten Leistungen den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 SGB V).

Bei der Anwendung der zur Verfügung stehenden Regulierungsinstrumente zur Erstattung im Arzneimittelmarkt muss sich die Gemeinsame Selbstverwaltung an den europäischen Vorgaben des Arzneimittelrechts messen lassen, das vor allem die Qualität der Versorgung der Patienten mit Arzneimitteln und die Arzneimittelsicherheit vor Augen hat (siehe oben).

Probleme einer undifferenzierten Berücksichtigung von Darreichungsformen durch die Gemeinsame Selbstverwaltung

Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass zwar die Standard Terms inzwischen auch auf Seiten der Gemeinsamen Selbstverwaltung berücksichtigt werden: So ist allgemein bei der Umsetzung der verschiedenen Regulierungsinstrumente des SGB V, bei denen die Darreichungsform eine Rolle spielt, eine Hinwendung in Richtung der oben beschriebenen Standard Terms festzustellen. Allerdings werden dabei Missverständnisse seitens der Gemeinsamen Selbstverwaltung erkennbar, welche sich aus der oben angesprochenen nicht angemessenen Übersetzung des Begriffs Darreichungsform ergeben. So wird

etwa in den Regelungen des GKV-Spitzenverbands zum erweiterten Preismoratorium die Darreichungsform künstlich von einem ggf. zugehörigen Behältnis getrennt und die Unterscheidung von Anwendungsarten unterlassen.

Seite 8/9

Die Gemeinsame Selbstverwaltung schenkt diesem Umstand allerdings noch nicht genügend Beachtung. Selbstverständlich ist dem Patienten im Falle einer solchermaßen kombinierten Darreichungsform nicht geholfen, wenn die Art der Anwendung oder das Behältnis bei einer etwaigen Substitution unberücksichtigt bleibt, was nach den derzeitigen rahmenvertraglichen und (unter-)gesetzlichen Regelungen der Fall sein kann. Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit kann die künstliche Abtrennung von Behältnis und Art der Anwendung zu erheblichen Sicherheitsrisiken für die Patienten führen, zumindest aber zu einem erhöhten Beratungsbedarf durch Arzt und Apotheker.

Pharmazeutische Unternehmer sind wegen der undifferenzierten und nicht sachgerechten Berücksichtigung bzw. Unterscheidung von Darreichungsformen nach den Standard Terms etwa beim erweiterten Preismoratorium von überhöhten und unverhältnismäßigen Abschlägen betroffen, durch die die Preise effektiv sogar abgesenkt, anstatt – wie vom Gesetzgeber intendiert – stabil gehalten werden. Außerdem werden die Bestrebungen der Europäischen Arzneibuch-Kommission nach einer Standardisierung und Harmonisierung der Begrifflichkeiten mit einer solchen undifferenzierten Sicht- bzw. Herangehensweise unterminiert.

Position und Forderungen

- Die Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs sind verbindlich. Dies muss nicht nur für die pharmazeutischen Unternehmer im Zulassungsverfahren gelten, sondern ebenso für die nationale Erstattungsregulierung.
- Die Europäische Arzneibuch-Kommission sorgt seit über 15 Jahren für eine Standardisierung von Darreichungsformen und deren Vergleichbarkeit nach den sog. Standard Terms. Diese Arbeit der Europäischen Arzneibuch-Kommission darf nicht durch nationale Maßnahmen der Erstattungsregulierung von Arzneimitteln (nach dem SGB V) unterminiert werden.
- Änderungen in den Standard Terms sind unverzüglich in der nationalen Erstattungsregulierung zu berücksichtigen. Dabei ist der fortschreitenden Entwicklung neuartiger Darreichungsformen (inkl. der Arten der Anwendung sowie von Behältnissen, sofern diese für eine Unterscheidung der „Pharmaceutical Form“ im Zulassungsverfahren verwendet werden) Rechnung zu tragen.

- Wir anerkennen die Verpflichtung der Gemeinsame Selbstverwaltung, nach dem Wirtschaftlichkeitsgebot zu handeln (§§ 2, 12 SGB V). Die Krankenkassen müssen allerdings auch den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 SGB V).
- Die vom Gesetzgeber eingeführten Regulierungsinstrumente und ihre Anwendung im Detail haben sich an den zulassungsrechtlichen Vorgaben, d.h. den Standard Terms des Europäischen Arzneibuchs, in Gänze auszurichten. Eine verkürzte und damit unvollständige Ausrichtung an diesen Vorgaben ist nicht sachgerecht und damit inakzeptabel.
- Wir begrüßen die unabhängige Beurteilung von (neuen) Darreichungsformen zu ihrer angemessenen Unterscheidung. Eine solche unabhängige Beurteilung findet durch die AG Standard Terms der Europäischen Arzneibuch-Kommission bereits statt. Vorschläge für neue Darreichungsformen (einschließlich Art der Anwendung und Behältnis) durchlaufen einen Qualitätssicherungsprozess, an dem allein die Europäische Kommission, die nationalen Zulassungsbehörden sowie die europäische Zulassungsagentur (EMA) beteiligt sind. Die Industrie ist hieran nicht beteiligt.
- Die Gemeinsame Selbstverwaltung muss sich den Beurteilungen der Europäischen Arzneibuch-Kommission und der Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung von Darreichungsformen (auch als Kombination inkl. Art der Anwendung und Behältnis, sofern diese für eine Unterscheidung der „Pharmaceutical Form“ im Zulassungsverfahren notwendig und anerkannt sind) stellen. Eine Abweichung von den Vorgaben des Zulassungsrechts muss im Interesse von Patienten, Fachkreisen und Herstellern vermieden werden.
- Sofern solche Abweichungen dennoch vorgenommen werden, sind sie ausführlich und auf wissenschaftlicher Basis nachvollziehbar zu begründen. Sollten keine wissenschaftlichen Studien vorliegen und ist die Gemeinsame Selbstverwaltung dennoch der Ansicht, dass eine Unterscheidung von Darreichungsformen nach Standard Terms unerheblich für die Erstattungsregulierung ist, muss auf Basis eines deliberativen Verfahrens unter Beteiligung der betroffenen Patientengruppen der Nachweis erbracht werden, dass die Unterscheidung nach Standard Terms aus Patientensicht tatsächlich unerheblich ist.