



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil B
(Methylphenidat)

Vom 21. März 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	6
1.2	Mündliche Anhörung.....	6
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	7
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	7
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	7
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	9
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	24
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	30

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 129 Absatz 1a Satz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V unverzüglich Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

Nach § 129 Absatz 1a Satz 2 SGB V bestimmt der G-BA in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abweichend von § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b ausgeschlossen ist; dabei sollen insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigt werden. Das Nähere, insbesondere die Kriterien zur Bewertung der Arzneimittel, hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung (VerfO) im 4. Kapitel §§ 52 und 53 geregelt.

2. Bewertungsentscheidung

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf soll die Anlage VII Teil B um weitere Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist, ergänzt werden.

Der G-BA ist für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Methylphenidat zu dem Ergebnis gekommen, dass der Ausschluss einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel in der Darreichungsform „Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ gerechtfertigt ist, soweit diesen unterschiedliche sofort und verzögert freisetzende Wirkstoffanteile (z. B. 50%/50 % und 30%/70 %) zugrunde liegen.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/6038/> veröffentlicht.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	10.07.2023
Arbeitsgemeinschaft ADHS e.V. (AG AHDS)	01.07.2023
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP e.V.), Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (BKJPP e.V.), zentrales adhs-netz	10.07.2023

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	Herr Dr. Dr. Richard Ammer Frau Maïke Kahl
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP e.V.)	Herr Professor Marcel Romanos Herr Professor Michael Kölch
Arbeitsgemeinschaft ADHS e. V. (AG ADHS)	Frau Dr. Kirsten Stollhoff

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Herr Dr. Dr. Richard Ammer	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Frau Maïke Kahl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP e.V.), Herr Professor Marcel Romanos	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP e.V.), Herr Professor Michael Kölch	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft ADHS e. V. (AG ADHS), Frau Dr. Kirsten Stollhoff	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand: Unterschiede in der Bioverfügbarkeit auch bei identischen verzögert freisetzenden Wirkstoffanteilen

Die **Arbeitsgemeinschaft ADHS e. V. (AG ADHS)** führt aus, dass die medikamentöse Therapie einer ADHS einen Hauptbestandteil einer effektiven Therapie der ADHS darstelle und begrüßt sehr, dass es inzwischen viele unterschiedliche retardierte MPH-Präparate gebe, die sich sowohl hinsichtlich Wirkung, Wirkdauer, Nebenwirkung von Patient zu Patient erheblich unterschieden. Seit Austauschbarkeit der retardierten MPH-Präparate durch die Apotheker erlebten Ärzte deutlich mehr Klagen der Patienten über neu aufgetretene Nebenwirkungen, plötzlich aufgetretener Wirkungslosigkeit, verkürzter Wirksamkeit oder sogar Anzeichen von Überdosierung des verschriebenen Präparates. Bei Nachfragen erfuhren sie dann, dass dem Patienten ein Präparat mit einer „neuen Verpackung“ ausgegeben wurde – das Präparat also ausgetauscht wurde – bei einem BTM-Präparat eigentlich ein Unding. Gott sei Dank verschwinden die Nebenwirkungen bzw. Wirkungslosigkeit nach Wiedereinnahme des Ursprungspräparates wieder, für den Patienten bedeute dies aber Tage bis Wochen bis Monate mit erheblich geminderter Lebensqualität. Es komme sogar manchmal zu einem Therapieabbruch seitens des verunsicherten Patienten, den Ärzte dann erst wiedersähen, wenn der Schulabbruch oder sogar die stationäre Einweisung bevorstünde. Als Grund für den Therapieabbruch werde der nicht mit Ärzten abgesprochene und auch nicht erwünschte Präparateaustausch angegeben.

Es sei daher zu begrüßen, dass 50:50 freisetzende Präparate nicht mit 30:70 freisetzenden oder mit einer ganz anderen Freisetzung (OROS-Prinzip) Präparaten ausgetauscht werden dürfen. Aber auch die Medikamentengruppe der 50:50 freisetzenden Präparate sei sehr heterogen und aus praktisch/klinischer Erfahrung und auch aus wissenschaftlicher Sicht nicht austauschbar (siehe Literatur^{1,2,3,4,5,6}). Die Bioverfügbarkeit eines Präparates sei bei Generika angeblich gleicher Freisetzung unterschiedlich und könne bis zu 30 % variieren. Das führe bei den Patienten, die sorgfältig auf die für sie wirksamste Dosierung eingestellt seien, schnell zu Unter- oder Überdosierung.

Die **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V., der Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. und das zentrale adhs-netz** begrüßen in einer gemeinsamen Stellungnahme die geplante Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, nach der Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit unterschiedlichen sofort und verzögert freisetzenden Wirkstoffanteilen nicht gegeneinander ersetzt werden dürften, da solche Präparate durch ganz spezifische MPH-Freisetzungsmuster gekennzeichnet seien^{4,5,7}.

1 Krämer, G. (2006): Grenzen der Austauschbarkeit von Antiepileptika, *Akt Neurol* 33(8): 429-430, DOI: 10.1055/s-2006-940234.

2 Simon, A. (2019): Antiepileptika: Herstellerwechsel erhöht Anfallsrisiko, *Neurologie up2date* 2(03): 219, DOI: 10.1055/a-0830-0759.

3 Schulz, E. et al. (2010): A double-blind, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin (R) LA in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20, 377-385. doi: 10.1089/cap.2009.0106.

4 Banaschewski, T. et al. (2006): Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 15 (8), 476-495. doi: 10.1007/s00787-006-0549-0.

5 Uebel-von Sandersleben, H. et al. (2022): Individuelle ADHS-Therapie mit Methylphenidat-Retardpräparaten. *Psychopharmakotherapie*, 29, 138-145.

6 Haessler, F. et al. (2008): A pharmacokinetic study of two modified-release methylphenidate formulations under different food conditions in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46, 466-476. doi: 10.5414/cpp46466.

7 Schütz, H. et al. (2009): Lack of bioequivalence between two methylphenidate extended modified release formulations in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 47, 761-769. doi: 10.5414/cpp47761.

Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass selbst bei Präparaten mit gleichen Wirkstoffanteilen aufgrund unterschiedlicher Techniken der Retardierung eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit vorliegen könne, was verschiedene Studien belegten^{3,5,6} und daher auch bei diesen Präparaten ein Austausch eine veränderte klinische Wirksamkeit nach sich ziehen könne. Daher sei es auch bei diesen Präparaten geboten, eine Austauschbarkeit nicht zu empfehlen.

Aus Sicht der **Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG** (im Folgenden Medice) ist die Beschlussvorlage, dass Methylphenidat mit der Zusammensetzung 30%/70% nicht gegen Präparate mit der Zusammensetzung 50%/50% ausgetauscht werden soll und umgekehrt gut nachvollziehbar und begründbar, denn es liege Evidenz vor, dass diese Präparate nicht bioäquivalent seien⁷.

Wenn also die nicht gegebene Bioäquivalenz Grundlage sei, hier die Substitution nicht gutzuheißen, dann müsse dieses Kriterium für alle Präparate gelten, die nicht bioäquivalent seien.

Auch zwischen Arzneimitteln, die identische Anteile an sofort und verzögert freisetzendem Methylphenidat enthielten, bestünden Unterschiede: Jedes lang wirksame Arzneimittel mit dem Wirkstoff Methylphenidat erzeuge ein spezifisches Freisetzungsmuster, so auch alle 50%/50% Methylphenidat-freisetzenden Präparate⁴.

Hieraus ergebe sich eine fehlende therapeutische Vergleichbarkeit mangels Bioäquivalenz bei gleichen Mengen freigesetzten Wirkstoffs zwischen Medikinet retard vs. Ritalin LA/-Generika^{5,6}. Es bestünden Unterschiede in der Galenik, die zu unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften und fehlender Bioäquivalenz führten^{5,6}.

[...] Der Wechsel von Präparat A auf Präparat B bedinge aufgrund unterschiedlicher Freisetzungsmuster der einzelnen Präparate, dass die Dosis angepasst werden müsse, da es sonst zu einer Über- und/oder Unterdosierung bei den Patienten kommen könne.

[...] Zusammenfassend könne nicht ausgeschlossen werden, dass letztlich durch den Austausch in der Apotheke die Wirksamkeit und Sicherheit der Pharmakotherapie sowie folglich Compliance und Adhärenz der AD(H)S-Patienten leiden und beeinträchtigt würden. Dies könne medizinisch-wissenschaftlich nicht im Sinne einer adäquaten medikamentösen Versorgung der AD(H)S-Patienten sein, welche unter einem enormen Leidensdruck stünden. Die Substitution in der Apotheke erscheine für Medice daher für methylphenidathaltige Arzneimittel in der Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ grundsätzlich nicht praktikabel und berge Risiken für die Patienten, welche sich der möglichen Gefahren gar nicht bewusst seien. Ein Austausch zwischen diesen Präparaten sei daher nicht anzuraten und sollte unbedingt abgestellt werden.

Diese Schlussfolgerung werde auch in England vertreten. Zwischenzeitlich seien dort neue Regelungen in Kraft getreten: Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) warne vor dem Austausch von modifiziert freisetzenden methylphenidathaltigen Präparaten⁸. Die Zulassungsbehörde Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) habe dementsprechend einen Sicherheitshinweis eingeführt⁹.

Eine pragmatische Lösung könne darin liegen, die Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ ohne weitere Einschränkung in Anlage VII Teil B aufzunehmen, so dass ein Wechsel zwischen den verschiedenen Präparaten hier grundsätzlich nur nach sorgfältiger Abwägung durch und unter Aufsicht des behandelnden Spezialisten erfolgen könne.

8 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Methylphenidate hydrochloride, 2023.

9 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Methylphenidate long-acting (modified-release) preparations: caution if switching between products due to differences in formulations vom 26. September 2022.

Bewertung:

Grundsätzlich wird die vorgeschlagene Regelung von allen Stellungnehmenden begrüßt, zugleich aber eingewendet, dass es auch unter den Arzneimitteln mit 50%/50%-Verteilung der unterschiedlich freisetzenen Wirkstoffanteile zu berücksichtigende Abweichungen in der Bioverfügbarkeit gebe. Dies sei zum einen auf das grundsätzlich mögliche Bioäquivalenzintervall bei Generika zurückzuführen, zum anderen durch Unterschiede der Arzneimittel in der zugrundeliegenden Galenik bedingt. In allen Fällen könne es letztlich zu einer unbeabsichtigten Über- oder Unterdosierung kommen.

Bedingt durch den Austausch Methylphenidat-haltiger Arzneimittel in Apotheken könne es infolge von Veränderungen der Wirksamkeit zu Therapieproblemen bis hin zum Therapieabbruch durch die Patientinnen und Patienten kommen. Eine Stellungnehmerin schlägt deshalb vor, die Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ bei Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Methylphenidat grundsätzlich (ohne Einschränkung) von einer Austauschbarkeit durch die Aufnahme in Anlage VII Teil B auszunehmen.

Es wird zudem ausgeführt, dass durch die Zulassungsbehörde in England bereits Sicherheitshinweise zum Austausch von modifiziert freisetzenen Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln eingeführt wurden. Dem ist entgegenzuhalten, dass die Vorgaben und Regelungen anderer Länder nicht für die Arzneimittelversorgung in Deutschland einschlägig und durch den G-BA nicht zu berücksichtigen sind.

Zum Beleg der fehlenden therapeutischen Vergleichbarkeit zitieren die Stellungnehmenden die Publikationen Krämer et al. (2006)¹, Simon et al. (2019)², Schulz et al. (2010)³, Schütz et al. (2009)⁷, Banaschewski et al. (2006)⁴, Uebel-von Sandersleben et al. (2022)⁵ und Hässler et al. (2008)⁶.

Bei den beiden Publikationen Krämer et al. (2006)¹ und Simon et al. (2019)² handelt es sich um Artikel von Fachzeitschriften zur Austauschbarkeit von generischen Arzneimitteln in der Epilepsie-Therapie. Deren Erkenntnisse sind nicht auf die vorliegende Fragestellung zur therapeutischen Vergleichbarkeit von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Methylphenidat zur ADHS-Therapie übertragbar bzw. grundsätzlich nicht zur Ableitung derartiger Aussagen geeignet.

Schulz et al. (2010)³ untersuchen in ihrer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie mit 147 Kindern, die an ADHS leiden, die Überlegenheit von Ritalin LA 20 mg gegenüber Placebo und die Nicht-Unterlegenheit von Ritalin LA 20 mg im Vergleich mit Medikinet retard unter Zuhilfenahme des SKAMP Scores zur Endpunkterhebung. Die Autoren stellen die Überlegenheit von Ritalin LA 20 mg gegenüber Placebo und die Nicht-Unterlegenheit von Ritalin LA 20 mg im Vergleich mit Medikinet retard fest. Eine leichte Überlegenheit von Medikinet retard gegenüber Ritalin LA 20 mg sehen sie als nicht klinisch relevant an.

In der offenen Cross-over-Studie von Hässler et al. (2008)⁶ wurde die Bioäquivalenz von Ritalin LA 40 mg und Medikinet retard 40 mg an 28 gesunden Männern jeweils bei nüchterner Einnahme und Einnahme nach dem Frühstück verglichen. Die Autoren berichten von Unterschieden im pharmakokinetischen Profil. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Medikinet retard 40 mg zeigt nach nüchterner Einnahme nur ein Maximum, nach Einnahme nach dem Frühstück einen bimodalen Verlauf. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Ritalin LA 40 mg zeigt unabhängig von der Nahrungsaufnahme ein bimodales Profil. Die Autoren der Studie verweisen darauf, dass weitere klinische Studien nötig sind, um den klinischen Effekt der gefundenen pharmakokinetischen Unterschiede zu belegen.

Die Ergebnisse der beiden Studien Schulz et al. (2010)³ und Hässler et al. (2008)⁶ sind nicht geeignet, um klinisch relevante Unterschiede zwischen Ritalin LA und Medikinet retard valide ableiten zu können.

Bei der Publikation von Banaschewski et al. (2006)⁴ handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit publizierter und unpublizierter Daten zu retardiert wirkenden Arzneimitteln zur Behandlung von ADHS und hyperkinetischen Störungen hinsichtlich Effektgröße und „Number needed to treat“. In der Übersicht der Substanzen in narrativer Form wird dargestellt, dass sich die pharmakokinetischen Profile im Zeitverlauf zwischen den Retardpräparaten unterscheiden. Die Ausführungen zu nicht Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln (Adderall XR, Strattera, Provigil) bleiben unberücksichtigt, da ein Austausch nach den gesetzlichen Kriterien in § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V grundsätzlich nur zwischen wirkstoffgleichen Arzneimitteln erfolgen kann und entsprechend durch den G-BA beurteilt wird. Zu den Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln können darüber hinaus die Argumente zu Concerta XL und Equasym XL dahinstehen, da Concerta nach den gesetzlichen Kriterien in § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V aufgrund abweichender Wirkstärke und Darreichungsform nicht durch die weiteren Methylphenidat-haltigen Arzneimittel der Publikation austauschbar ist und ein Austausch von Equasym durch Methylphenidat-haltige Arzneimittel mit identischer Darreichungsform aber abweichender Verteilung der schnell und verzögert freisetzenen Wirkstoffanteile durch die vorgesehene Regelung in Anlage VII Teil B bereits ausgeschlossen ist. Hinsichtlich eines Vergleiches verschiedener Arzneimittel zur Behandlung von ADHS z. B. bezüglich der Effektgröße ist dieses Review, wie die Autoren auch selbst ausführen, mit erheblichen methodischen Limitationen verbunden, auch aufgrund des Mangels an direkt vergleichenden Studien. Darüber hinaus wird auf interindividuelle Unterschiede von den Autoren hingewiesen. Es ist festzustellen, dass die systematische Übersichtsarbeit u. a. aufgrund ihres methodischen Designs, der Datenqualität, fehlender Informationen und damit verbundener Verzerrungspotenziale für eine Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit nicht geeignet ist.

Bei der Publikation von Uebel-von Sandersleben et al. (2022)⁵ handelt es sich um einen Übersichtsartikel zu den marktverfügbaren langwirksamen Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln und deren Eigenschaften. Der Autor stellt in narrativer Form dar, dass sich die pharmakokinetischen Profile im Zeitverlauf zwischen den Retardpräparaten unterscheiden. Der Autor kommt zu dem Fazit, dass das Ansprechen auf Methylphenidat interindividuell sehr unterschiedlich sei und auf die individuellen Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten eingegangen werden sollte. Die gemachten Ausführungen zu den Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln Concerta und Equasym Retard können dahinstehen, da Concerta nach den gesetzlichen Kriterien in § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V aufgrund abweichender Wirkstärke und Darreichungsform nicht durch die weiteren Methylphenidat-haltigen Arzneimittel der Publikation austauschbar ist und ein Austausch von Equasym durch Methylphenidat-haltige Arzneimittel mit identischer Darreichungsform aber abweichender Verteilung der schnell und verzögert freisetzenen Wirkstoffanteile durch die vorgesehene Regelung in Anlage VII Teil B bereits ausgeschlossen ist. Anhand der vom Autor zitierten Studie Hässler et al. (2008)⁶ können klinisch relevante Unterschiede zwischen Ritalin LA und Medikinet retard nicht valide abgeleitet werden. Bei der außerdem zitierten Publikation zu Ritalin LA und Medikinet retard von Fleischhaker et al.¹⁰ handelt es sich um ein Poster (Kongressbeitrag), mit dem gezeigt wird, dass mit Medikinet retard höhere mittlere Serumkonzentrationen als mit Ritalin LA erreicht werden können. Abgesehen davon, dass allein durch Abweichungen der erreichten Serumkonzentrationen keine klinisch relevanten Unterschiede abgeleitet werden können, kann die Studie schon nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da aufgrund der fehlenden Publikation keine valide Bewertung der Studie möglich ist. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Publikation von Uebel-von Sandersleben et al. u. a. aufgrund ihres methodischen Designs, der Datenqualität, fehlender Informationen und damit verbundener

10 Fleischhaker, C. et al. (2010): A single-center, single-blind, randomized, oral dose cross-over study in prepuberal boys with ADHD to investigate efficacy and bioequivalence of 20 mg Ritalin LA compared to 20 mg Medikinet retard after treatment with o.d. doses over 7 days each. Poster #14255. American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP) 57th Annual Meeting, New York, October 26-31, 2010.

Verzerrungspotenziale für eine Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit nicht geeignet ist.

In der offenen, randomisierten, zweiphasigen Cross-over-Studie von Schütz et al. (2009)⁷ wird die Pharmakokinetik von Equasym Retard und Medikinet retard an 14 gesunden 18- bis 45-Jährigen untersucht und Unterschiede in der Bioverfügbarkeit bei Einnahme nach dem Essen, vor allem in den ersten vier Stunden nach Einnahme, zwischen beiden Arzneimitteln gezeigt. Bei Equasym Retard handelt es sich um ein Methylphenidat-haltiges Arzneimittel in der Darreichungsform „Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ mit 30%/70%-Verteilung des schnell und verzögert freisetzenen Wirkstoffanteils abweichend zu Medikinet retard mit einer 50%/50%-Verteilung. Da ein Austausch der beiden Arzneimittel mit identischer Darreichungsform aber abweichender Verteilung der schnell und verzögert freisetzenen Wirkstoffanteile durch die vorgesehene Regelung in Anlage VII Teil B bereits ausgeschlossen ist, können die Argumente zu „Equasym Retard vs. Medikinet retard“ dahinstehen.

Zusammenfassend können die vorgelegten Unterlagen einen durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerten Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über die fehlende therapeutische Vergleichbarkeit von Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung – insbesondere der nicht von der Regelung in Anlage VII Teil B eingeschlossenen Arzneimittel mit identischer Verteilung der schnell und verzögert freisetzenen Wirkstoffanteile – nicht mit der dafür notwendigen Aussagesicherheit belegen.

Studien, aus denen klinisch relevante Unterschiede in Bezug auf abweichende pharmakokinetische Profile zwischen den Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung hervorgehen, werden nicht vorgelegt.

Es ist zwar richtig, dass sich die Freisetzungskinetik der marktverfügbaren Methylphenidat-haltigen Präparate mit der Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ unterscheidet, jedoch liegen nach den Fachinformationen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes (z. B. im Plasma) zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen. Auch bestehen in den Fachinformationen keine Hinweise, dass infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können. Ein Drug Monitoring oder eine vergleichbare Anforderung zur Therapiekontrolle, aus der sich Hinweise ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ohne ärztliche Kontrolle möglich ist, ist gemäß Fachinformationen ebenfalls nicht vorgesehen.

Vielmehr finden sich in den Fachinformationen von Ritalin LA und Generika wie Methylphenidat Zentiva explizit Dosierungsempfehlungen bei einer Umstellung von Formulierungen mit schneller oder veränderter Wirkstofffreisetzung auf das entsprechende Präparat. Des Weiteren wird in den Fachinformationen der Methylphenidat-haltigen Arzneimittel mit der Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ deckungsgleich ausgeführt, dass *„durch die spezifische Galenik [...] die zweimal tägliche Anwendung einer schnell freisetzenen Methylphenidat-Formulierung simuliert [wird]“* (Fachinformationen Ritalin LA und Generika¹¹) bzw. *„der resorbierte Anteil von Methylphenidathydrochlorid bei einmal täglicher Anwendung [...] vergleichbar zu dem konventioneller schnell freisetzenen Formulierungen, die zweimal täglich gegeben werden, [ist]“* (Fachinformation Medikinet retard¹²).

Zudem wurde bei der Zulassung für alle Generika sowie für Medikinet retard die Bioäquivalenz belegt und durch die zuständige Zulassungsbehörde ein im Verhältnis zum

11 Fachinformation Methylphenidat Zentiva, Stand: Januar 2023.

12 Fachinformation Medikinet retard, Stand: August 2022.

Referenzarzneimittel vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil festgestellt.

Ein Austausch Methylphenidat-haltiger Arzneimittel mit identischer Darreichungsform aber abweichender Verteilung der schnell und verzögert freisetzenden Wirkstoffanteile ist durch die vorgesehene Regelung in Anlage VII Teil B bereits ausgeschlossen, da dies durch den G-BA als nicht sachgerecht eingestuft wird. Eine Ersetzung unterschiedlicher Darreichungsformen ist nach den gesetzlichen Kriterien in § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V grundsätzlich ausgeschlossen.

Dass es durch einen Austausch von Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes oder der Therapieadhärenz kommt, kann anhand der vorgelegten Studien ebenfalls nicht nachvollzogen werden.

Es ist darauf hinzuweisen, dass für die verordnende Ärztin oder den verordnenden Arzt nach §§ 73 Absatz 5 Satz 2 i. V. m. 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b SGB V weiterhin die Möglichkeit besteht, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

Macht der Arzt von dem Substitutionsausschluss keinen Gebrauch, ist weiterhin zu beachten, dass Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Abgabe von Arzneimitteln eine Beratung durch die Apotheken erhalten (§ 20 Apothekenbetriebsordnung, ApBetrO). In diesem Rahmen müssen Aspekte der Arzneimittelsicherheit berücksichtigt werden und die Beratung muss – insbesondere im Falle einer Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel nach Maßgabe des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe b SGB V – die notwendigen Informationen über die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels umfassen. Bei der Abgabe von Arzneimitteln ist unter anderem durch Nachfrage festzustellen, inwieweit gegebenenfalls weiterer Informations- und Beratungsbedarf besteht.

Ergeben sich für die Apotheke hinsichtlich einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel sonstige Bedenken, so können diese unter Berücksichtigung patientenindividueller Aspekte ein Grund für die Apotheke sein von einem Austausch abzusehen (§ 17 Abs. 5 ApBetrO).

2. Einwand: Unterschiede in der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsmiteleinfluss

[...] Zudem unterscheidet sich laut **Medice** die Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme¹² [Hervorhebung durch den Verfasser]:

„Medikinet retard muss mit oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine ausreichend verlängerte Wirkung zu erlangen und hohe Plasmaspitzen zu vermeiden. Methylphenidathydrochlorid wird wesentlich schneller aus Medikinet retard resorbiert, wenn das Arzneimittel auf nüchternen Magen eingenommen wird. In diesem Falle könnte die Freisetzung nicht adäquat verlängert sein. Daher soll Medikinet retard nicht ohne Nahrung eingenommen werden. [...]“

Bei anderen Präparaten, die ebenso wie Medikinet retard ein Freisetzungsprofil von 50%/50% aufwiesen, z. B. Methylphenidat Zentiva, sei die Einnahme hingegen gemäß den Angaben in der Fachinformation wahlweise mit oder ohne Nahrung möglich¹¹ [Hervorhebung durch den Verfasser]: *„Methylphenidat Zentiva kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.“*

Bewertung:

Es wird zugestimmt, dass bezüglich einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme die Fachinformation von Medikinet retard¹² abweichend zu den übrigen Anbietern ausweist, dass

es bei Einnahme ohne Nahrung zu einer sofortigen Freisetzung des gesamten Wirkstoffgehalts (dose dumping) kommen könne. Dies spricht jedoch nicht generell gegen eine Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel, denn auch wenn Unterschiede zwischen wirkstoffgleichen Arzneimitteln in den Angaben der Fachinformationen^{11,12} zur Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme bestehen, sind grundsätzlich die Voraussetzungen für eine Substitution nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V erfüllt. Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind grundsätzlich zu beachten.

Es besteht nach §§ 73 Absatz 5 Satz 2 i. V. m. 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b SGB V weiterhin die Möglichkeit für die verordnende Ärztin oder den verordnenden Arzt, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

Kann der Arzt oder die Ärztin Risiken für den Patienten oder die Patientin im Zusammenhang mit einer Arzneimittelsubstitution nicht ausschließen, besteht eine berufsrechtliche Verpflichtung, Gefahren durch Aufklärung oder Ausschluss der Substitution abzuwehren. Die Verpflichtung zur Aufklärung besteht schon nach § 630c, ggf. § 630e BGB und der Berufsordnung und obliegt der Ärztin oder dem Arzt entsprechend der bereits etablierten aut-idem-Regelungen.

Macht der Arzt von dem Substitutionsausschluss keinen Gebrauch, ist weiterhin zu beachten, dass Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Abgabe von Arzneimitteln eine Beratung durch die Apotheken erhalten (§ 20 Apothekenbetriebsordnung, ApBetrO). In diesem Rahmen müssen Aspekte der Arzneimittelsicherheit berücksichtigt werden und die Beratung muss – insbesondere im Falle einer Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel nach Maßgabe des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe b SGB V – die notwendigen Informationen über die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels umfassen. Bei der Abgabe von Arzneimitteln ist unter anderem durch Nachfrage festzustellen, inwieweit gegebenenfalls weiterer Informations- und Beratungsbedarf besteht.

Ergeben sich für die Apotheke hinsichtlich einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel sonstige Bedenken, so können diese unter Berücksichtigung patientenindividueller Aspekte ein Grund für die Apotheke sein von einem Austausch abzusehen (§ 17 Abs. 5 ApBetrO).

3. Einwand: Unterschiede im Einnahmeschema

Die vom vorliegenden Regelungsentwurf betroffenen Präparate unterschieden sich laut **Medice** bei den empfohlenen Einnahmeschemata für erwachsene Patienten: Während bei Medikinet retard die Gesamtdosis (Tagesdosis) auf zwei Gaben verteilt – jeweils morgens und mittags – erfolge, erfolge bei den Generika zu Ritalin LA, z. B. Methylphenidat Zentiva nur eine einmal tägliche Einnahme¹¹ [Hervorhebung durch den Verfasser]: „*Methylphenidat Zentiva sollte einmal täglich, in der Regel morgens, eingenommen werden.*“

Der Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V mache in § 9 Abs. 3 lit. f) in Bezug auf Betäubungsmittel folgende allgemeingültige und nicht auf bestimmte Betäubungsmittel eingeschränkte Vorgabe¹³ [Hervorhebung durch den Verfasser]: „*kein Verstoß gegen entgegenstehende betäubungsmittelrechtliche Vorschriften, die abgegebene Menge bei Betäubungsmitteln hat insbesondere der verordneten Menge im Sinne von § 9 Absatz 1 Nummern 3 und 4 BtMVV zu entsprechen. Darüber hinaus darf ein Austausch nur erfolgen, wenn hinsichtlich des Wirkstoffs sowohl die freigesetzte Menge (gegebenenfalls pro Zeiteinheit) als auch die Gesamtmenge an enthaltenem Wirkstoff pro Dosisseinheit identisch*

13 GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband: Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 1. Oktober 2021.

sind. Entsprechend müssen auch Applikationshäufigkeit und Applikationsintervall identisch sein.“

Im Gegensatz zu den unterschiedlichen Anteilen an sofort und verzögert freisetzendem Methylphenidat werde die Applikationshäufigkeit durch die Apothekensoftware zum heutigen Stand jedoch bei Methylphenidat nicht abgeglichen. Es könne also, um beim bisherigen Beispiel zu bleiben, dazu kommen, dass Medikinet retard, das der erwachsene Patient zweimal täglich einnehmen soll, gegen Methylphenidat Zentiva ausgetauscht werde, das nur einmal täglich einzunehmen ist. Davon erführe der Patient nichts, er könne seine Einnahme insofern auch nicht anpassen. Einnahmefehler bis hin zu Überdosierungen seien zu erwarten, was zu „relevanten klinischen Beeinträchtigungen“ i. S. d. 4. Kapitels § 52 Abs. 2 Nr. 2 VerfO führen könne, die nicht patientenindividuell begründet seien.

Dies umso mehr vor dem Hintergrund, dass die zweimalige Gabe bei einer Verordnung von Medikinet retard gemäß § 9 Abs. 1 Nr. 5 BtMVV auf dem Rezept oder alternativ in der schriftlichen Dosierungsanweisung vermerkt sein müsse. In der Entscheidungsfindung zur Aufnahme der 2. Tranche sei der G-BA zu dem Schluss gekommen, dass fertigarzneimittelbezogene Anwendungsunterschiede, die Gegenstand einer entsprechenden Gebrauchsanweisung zur Wirk- bzw. Tragedauer sein könnten, bei der Umsetzung des Austauschgebots wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 SGB V zu berücksichtigen seien¹⁴. Nach dem Verständnis von Medice sei das auf die hier vorliegende Konstellation übertragbar.

Auf die Frage wie die Dosierangabe in der wirkstärkenübergreifenden Fachinformation von Medikinet retard für die beiden Wirkstärken 50 mg und 60 mg in Verbindung mit der ebenfalls vorgegebenen Tageshöchstdosis von 80 mg bei Erwachsenen zu verstehen ist, wird von Medice ausgeführt, dass die Angaben der Fachinformation die Dosierungen der bei Erwachsenen durchgeführten Zulassungsstudien EMMA, QUMEA und COMPAS spiegeln.

Bewertung:

Bei Medikinet retard handelt es sich wie auch bei Ritalin LA und den darauf bezugnehmend zugelassenen Arzneimitteln um langwirksame Methylphenidat-haltige Arzneimittel in der Darreichungsform „Hartkapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung“ mit 50%/50%-Verteilung der schnell und verzögert freisetzenden Wirkstoffanteile. Es ist zwar richtig, dass die Angabe zur Applikationshäufigkeit in der Fachinformation des Arzneimittels Medikinet retard bei Erwachsenen im Vergleich zu Ritalin LA und darauf bezugnehmend zugelassenen Arzneimitteln in der Darreichungsform „Hartkapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung“ mit gleicher (50%/50%-)Verteilung der schnell und verzögert freisetzenden Wirkstoffanteile abweicht. Soweit es sich um den identischen Wirkstoff, die identische Wirkstärke, Packungsgröße und Darreichungsform handelt, bestehen die Voraussetzungen für eine Substitution nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V bereits dem Grunde nach.

Im Falle des Wirkstoffs Methylphenidat ist gemäß § 9 Abs. 1 Nr. 5 BtMVV auf dem Betäubungsmittelrezept die Gebrauchsanweisung mit Einzel- und Tagesgabe oder ein Hinweis auf die dem Patienten oder der Patientin übergebene schriftliche Gebrauchsanweisung anzugeben. Im Zusammenhang mit der Abgabe von Arzneimitteln erhalten Patientinnen und Patienten gemäß § 20 ApBetrO eine Beratung durch die Apotheken, die – insbesondere im Falle einer Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel nach Maßgabe des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe b SGB V – die notwendigen Informationen über die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels umfassen muss. In diesem Rahmen sind die Vorgaben der Verordnung zur Gebrauchsanweisung selbstverständlich zu berücksichtigen und dem Patienten oder der Patientin zu kommunizieren.

¹⁴ G-BA: Zusammenfassende Dokumentation vom 21. April 2016 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII – Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem), Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (2. Tranche).

Der in der Fachinformation von Medikinet retard¹² zu findende Hinweis, dass „Vorsicht [...] geboten [sei], wenn lang wirksame Formulierungen von Methylphenidat ausgetauscht verwendet werden, da sich diese Formulierungen in der Häufigkeit der Einnahme, der Verabreichung mit der Nahrung und der erreichten Plasmakonzentration unterscheiden“, gebietet allein nicht eine ergänzende Berücksichtigung der Applikationshäufigkeit in der vorgesehenen Regelung in Anlage VII Teil B. Es lässt sich daraus kein generelles Risiko ableiten, zumal weder Hinweise in den Fachinformationen bestehen, dass infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht nur patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können, noch ist davon bei gleicher Wirkstärke und Verteilung der schnell und verzögert freisetzenden Wirkstoffanteile sowie vergleichbarer Bioverfügbarkeit auszugehen. Dazu siehe auch Bewertung zum 1. Einwand.

Zusammenfassend hält es der G-BA allein aufgrund der abweichenden Angabe zur Applikationshäufigkeit bei Erwachsenen für das Arzneimittel Medikinet retard für nicht gerechtfertigt, die vorgesehene Ausnahme vom Substitutionsgebot für langwirksame Methylphenidat-haltige Arzneimittel in der Darreichungsform „Hartkapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung“ mit abweichender Verteilung der schnell und verzögert freisetzenden Wirkstoffanteile in Bezug auf die Applikationshäufigkeit auszuweiten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass für die verordnende Ärztin oder den verordnenden Arzt nach §§ 73 Absatz 5 Satz 2 i. V. m. 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b SGB V weiterhin die Möglichkeit besteht, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

Kann der Arzt oder die Ärztin Risiken für den Patienten oder die Patientin im Zusammenhang mit einer Arzneimittelsubstitution nicht ausschließen, besteht eine berufsrechtliche Verpflichtung, Gefahren durch Aufklärung oder Ausschluss der Substitution abzuwehren. Die Verpflichtung zur Aufklärung besteht schon nach § 630c, ggf. § 630e BGB und der Berufsordnung und obliegt der Ärztin oder dem Arzt entsprechend der bereits etablierten aut-idem-Regelungen. Die weitergehende Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung durch die Apotheke im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

Ergeben sich für die Apotheke hinsichtlich einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel sonstige Bedenken, so können diese unter Berücksichtigung patientenindividueller Aspekte ein Grund für die Apotheke sein von einem Austausch abzusehen (§ 17 Abs. 5 ApBetrO).

Im Übrigen unterscheidet sich der Sachverhalt des zitierten Beschlusses¹⁴ von dem vorliegenden Fall dahingehend, dass es sich bei den dabei betroffenen Wirkstoffen um Opiate/Opioide handelte, für die das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Zusammenhang mit der Aut-idem-Regelung im Rahmen seiner FAQ zur Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung und zum Betäubungsmittelgesetz¹⁵ konkrete Ausführungen (siehe Nummer 31) macht. Daraus lässt sich insoweit entnehmen, dass ein Austausch BtM-haltiger Pflaster nur vorgenommen werden könne, wenn die Wirkstärken („in-vivo Freisetzungsraten“) und die Wirkstoffmengen (Beladungsmenge) der Pflaster übereinstimmen. Hinsichtlich oral zu verabreichender Opiode wird darauf hingewiesen, dass Darreichungsformen mit unterschiedlicher Wirkdauer (z. B. retardierte Präparate mit 12 oder 24 Stunden Wirkdauer) nicht austauschbar seien.

15 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Häufig gestellte Fragen zur Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) und zum Betäubungsmittelgesetz (BtMG) für Ärzte, Apotheker und Fachkräfte

(http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/faq/FAQsBtMVV.pdf?__blob=publicationFile&v=8, Version 08.04.2023)

Abgesehen davon, dass es sich bei dem Wirkstoff Methylphenidat nicht um ein Opiat/Opioid handelt, ist die Wirkdauer von Medikinet retard in Bezug auf eine Doseinheit mit den weiteren langwirksamen Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln in der Darreichungsform „Hartkapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung“ mit gleicher Verteilung der schnell und verzögert freisetzenen Wirkstoffanteile gemäß den Angaben der Fachinformationen gerade vergleichbar. Dazu siehe auch Bewertung zum 1. Einwand.

Auch nach Auffassung des BfArM beruhe der Austausch eines Betäubungsmittels durch ein in Wirkstärke identisches Betäubungsmittel kein zusätzliches Risiko für die Betäubungsmittelsicherheit.

4. Einwand: Unterschiede in Bezug auf die sonstigen Bestandteile

Ferner bestünden laut **Medice** bezüglich der sonstigen Bestandteile der jeweiligen Präparate Unterschiede, welche auch einen Einfluss auf die Wirksamkeit sowie auf das Nebenwirkungsspektrum bei AD(H)S-Patienten ausüben können⁵.

Seitens der **AG ADHS** wird im Rahmen der mündlichen Anhörung ausgeführt, dass sich bei gluten- oder lactosehaltigen Präparaten das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit einer bestehenden Intoleranz negativ auf die Compliance auswirke.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt die **DGKJP** aus, dass sich unretardierte Präparate bei den Patientinnen und Patienten in der Wirkung und dem Nebenwirkungsprofil unterscheiden, bei einem Wechsel der Präparate wiederum eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit gegeben sei. In diesem Zusammenhang wird auf die Analyse von sog. „inaktiven Zusatzstoffen/Beistoffen“ verschiedener Galeniken von Pottel et al.¹⁶ verwiesen, in der die biologische Wirkung verschiedener Substanzen in Zellsystemen untersucht wurde und dabei Effekte auf das dopaminerge System festgestellt wurden.

Bewertung:

Die Zusammensetzung der Arzneimittel hinsichtlich ihrer Hilfsstoffe ist per se kein Kriterium, das zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit herangezogen werden kann, da schwere Unverträglichkeiten gegenüber Hilfsstoffen, Patientenpräferenzen und Adhärenzprobleme patientenindividuell sind und bei jeder Arzneimitteltherapie auftreten können.

Es liegen zudem auf Basis der Angaben in den Fachinformationen der Methylphenidat-haltigen Arzneimittel keine Anhaltspunkte dafür vor, dass (patientenrelevante) Unterschiede zwischen Präparaten mit identischer Darreichungsform sowie gleicher Verteilung der schnell und verzögert freisetzenen Wirkstoffanteile hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen bestehen.

Die Publikation von Uebel-von Sandersleben et al.⁵ ist u. a. aufgrund ihres methodischen Designs, der Datenqualität, fehlender Informationen und damit verbundener Verzerrungspotenziale für eine Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit nicht geeignet.

In der Analyse von Pottel et al.¹⁶ wird in Zellsystemen untersucht, ob häufig in Arzneimitteln verwendete Hilfsstoffe, von denen ausgegangen wird, dass sie im Organismus „inaktiv“ sind, in verschiedenen Konzentrationsbereichen eine biologische Wirkung auf diverse Enzyme, Rezeptoren, Ionenkanäle und Transporter zeigen. Dabei wurden Effekte u. a. auf das dopaminerge System festgestellt. Die Publikation ist aufgrund ihres methodischen Designs

¹⁶ Pottel, J. et al. (2020): The activities of drug inactive ingredients on biological targets. Science. 2020 July 24; 369(6502): 403–413. doi:10.1126/science.aaz9906.

nicht geeignet, um Unterschiede hinsichtlich patientenrelevanter Punkte abzuleiten sowie die therapeutische Vergleichbarkeit zu bewerten.

5. Einwand: Besonderheit der individuellen Dosisfindung, „Aut idem“-Kreuz nicht ausreichend

Das Ansprechen auf Methylphenidat sei laut **Medice** von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und erfordere daher eine individuell durchzuführende Dosisfindungsphase, so gäben es auch die Fachinformationen vor, z. B. die Fachinformation von Medikinet retard¹².

[...] Resultierend aus den vorstehend ausgeführten Gründen sei kürzlich ein Warnhinweis in die Fachinformation von Medikinet retard aufgenommen worden. Dieser besage, dass selbst bei der Ersetzung lang wirksamer Formulierungen von Methylphenidat unter ärztlicher Kontrolle/durch den behandelnden Spezialisten Vorsicht geboten sei¹²:

„Auswahl der Methylphenidat Darreichungsform

Der behandelnde Spezialist muss auf individueller Basis und je nach gewünschter Wirkungsdauer entscheiden, welche methylphenidathaltige Darreichungsform ausgewählt wird.“

Und weiter: „Vorsicht ist geboten, wenn lang wirksame Formulierungen von Methylphenidat ausgetauscht verwendet werden, da sich diese Formulierungen in der Häufigkeit der Einnahme, der Verabreichung mit der Nahrung und der erreichten Plasmakonzentration unterscheiden.“

Im zweiten Absatz würden dabei ausdrücklich Unterschiede in den „Formulierungen“ adressiert, was zeige, dass es auch innerhalb der gewählten Darreichungsform relevante Abweichungen geben könne, wie eben die Häufigkeit der Einnahme, die Einnahme mit oder ohne Nahrung und die erreichte Plasmakonzentration.

Natürlich habe der Arzt über § 73 Abs. 5 Satz 2 SGB V grundsätzlich die Option, eine Ersetzung aus medizinisch-therapeutischen Gründen auszuschließen, worauf der G-BA zurecht in den Tragenden Gründen hinweise. In der Praxis könne das jedoch zu Regressanfragen führen. Das häufige(re) Setzen eines „aut idem“-Kreuzes werde regelhaft im Rahmen von Wirtschaftlichkeitsprüfungen nach § 106 SGB V geprüft.

Einige Kassenärztliche Vereinigungen (z. B. Bremen, Rheinland-Pfalz) limitierten zudem im Rahmen Ihrer regionalen Vereinbarungen zur statistischen Wirtschaftlichkeitsprüfung das Setzen eines „aut idem“-Kreuzes. Die Einhaltung dieser „aut idem“-Quoten werde rein quantitativ analysiert und könne z. B. in Rheinland-Pfalz dazu beitragen, dass sich der Arzt im Vorfeld von einer Wirtschaftlichkeitsprüfung befreien könne¹⁷.

Manche Krankenkassen starteten auch bewusst Prüfwellen zu „vergleichsweise häufig“ gesetzten aut idem-Kreuzen, z. B. in Baden-Württemberg¹⁸.

Selbst wenn Prüfverfahren im Ergebnis nicht in einem Regress mündeten, weil der Arzt die gesetzten „aut idem“-Kreuze medizinisch-therapeutisch begründen könne, so sei doch ein erheblicher Mehraufwand zu erwarten, der entsprechende Kosten verursache und den viele Ärzte verständlicherweise nicht bereit seien zu tragen – auch dann nicht, wenn es der Patientensicherheit diene.

Bewertung:

Der Stellungnehmerin wird zugestimmt, dass in den Fachinformationen – u. a. durch den Hinweis, dass der behandelnde Spezialist auf individueller Basis und je nach gewünschter

¹⁷ Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz: Arzneimittel-Vereinbarung 2023, Anlage 1: Fach-gruppenspezifische Zielquoten.

¹⁸ Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg: Verordnungsforum 63, November 2022.

Wirkungsdauer entscheiden müsse, welche methylphenidathaltige Darreichungsform ausgewählt werde (siehe jeweils Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) – die sehr individuelle Prägung der ADHS-Therapie zum Ausdruck kommt. Dass die Dosierung individuell anzupassen ist und eine regelmäßige Überprüfung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt erfolgen sollte, steht außer Frage, diesbezüglich nehmen Arzneimittel zur Behandlung von ADHS aber auch keine Sonderstellung gegenüber anderen verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ein. Solche individuellen Aspekte in der Therapie sind regelmäßig von der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt im Hinblick auf die Möglichkeiten des Ausschlusses der Substitution („aut idem“-Kreuz) zu prüfen und zu bewerten. Entsprechend findet sich der Hinweis auch in den Fachinformationen sämtlicher Methylphenidat-haltiger Arzneimittel und nicht nur bei solchen mit lang wirksamer Formulierung.

Durch den ergänzenden Warnhinweis zum Austausch lang wirksamer Formulierungen soll vielmehr darauf aufmerksam gemacht werden, dass sich die Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung mit Blick auf die ebenfalls erwähnte „gewünschte Wirkdauer“ selbst bei identischer Wirkstärke durch die abweichenden schnell und verzögert freisetzenden Wirkstoffanteile unterscheiden können. Entsprechend wird im vorliegenden Fall auch ein Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel derselben Darreichungsform mit unterschiedlichen verändert freisetzenden Wirkstoffanteilen durch den G-BA als nicht sachgerecht eingestuft. Durch die gegenständliche Regelung soll sichergestellt werden, dass durch die Apotheke ein Methylphenidat-haltiges Arzneimittel abgegeben wird, das dem ärztlich verordneten Arzneimittel nicht nur in der Wirkstärke, sondern zudem in der – ausgehend vom zugrundeliegenden therapeutischen Konzept – festgelegten Verteilung der (Gesamt-)Wirkstoffmenge auf unterschiedliche verändert freisetzende Anteile entspricht.

Über diesen Klarstellungsbedarf für „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ hinaus erkennt der G-BA unter Berücksichtigung seiner Kriterien, insbesondere der engen therapeutischen Breite, keinen Sachgrund, der eine Ausnahme vom Substitutionsgebot für den Wirkstoff Methylphenidat rechtfertigt. Zu Unterschieden in der Bioverfügbarkeit, zum Nahrungsmiteleinfluss und zum Einnahmeschema siehe ergänzend Bewertung zum 1. bis 3. Einwand.

Es ist darauf hinzuweisen, dass für die verordnende Ärztin oder den verordnenden Arzt nach §§ 73 Absatz 5 Satz 2 i. V. m. 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b SGB V weiterhin die Möglichkeit besteht, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

Allein das zahlenmäßige Ausmaß der mit einem „aut idem“-Kreuz ausgestellten Verordnungen in einem Therapiegebiet stellt die Berechtigung zum Ausschluss der Substitution nicht per se in Frage. Gleichwohl die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA liegt, hat der G-BA grundsätzlich davon auszugehen, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben.

Macht der Arzt von dem Substitutionsausschluss keinen Gebrauch, ist weiterhin zu beachten, dass Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Abgabe von Arzneimitteln eine Beratung durch die Apotheken erhalten (§ 20 ApBetrO). Ergeben sich für die Apotheke hinsichtlich einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel sonstige Bedenken, so können diese unter Berücksichtigung patientenindividueller Aspekte ein Grund für die Apotheke sein von einem Austausch abzusehen (§ 17 Abs. 5 ApBetrO).

6. Einwand: Behandlung von Kindern, Besonderheit der Retardformulierung

Medice führt aus, dass es sich bei Methylphenidat um ein Betäubungsmittel zur Behandlung einer psychischen Störung handle, das nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern zum Einsatz komme. Es dürfte außer Frage stehen, dass es sich hierbei um eine sensible

Patientengruppe handele, weshalb sich Retardformulierungen dank ihres therapeutischen Mehrwerts in der ärztlichen Verordnung durchgesetzt hätten, weil hier die kontrollierte Substanz in der Hand der Eltern verbleibe und – im Gegensatz zu schnell freisetzenden Tabletten – dem betroffenen Kind mit Diagnose immanenter eingeschränkter Selbstorganisation nicht mit in die Schule gegeben werden müsse.

[...] Durch die in der Apotheke nach Rahmenvertrag mögliche bzw. aufgrund von Rabattverträgen erforderliche Substitution in der Apotheke zwischen denjenigen Arzneimitteln, die eine Freisetzung von 30 %/70 % aufweisen, oder denjenigen Arzneimitteln mit einer Freisetzung von 50 %/50 %, verlor die Ärzte ihren unmittelbaren Einfluss auf die Pharmakotherapie bei Hyperkinetischen Störungen bzw. Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADS/ADHS). Dabei sei die Pharmakotherapie bei AD(H)S im Rahmen eines multimodalen Behandlungsregimes nicht trivial, erfordere sie doch das vorsichtige Titrieren und die Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften der verschiedenen Retardformulierungen.

Die **DGKJP** spricht sich in der mündlichen Anhörung dafür aus, dass gerade in der vulnerablen Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit ADHS allein die ärztliche Einschätzung, welches Präparat sich beim Individuum am wirksamsten erwiesen habe, relevant sein sollte und insofern kein Austausch sowohl kurz- als auch langwirksamer Methylphenidat-haltiger Arzneimittel durch Apotheken erfolgen sollte.

Bewertung:

Alle marktverfügbaren Methylphenidat-haltigen Arzneimittel haben ihre therapeutische Berechtigung. Nicht immer ist jedoch eine Wirkung bis in den Abend erwünscht, da es bei zu langer Wirkdauer zu Schlafstörungen kommen kann. Die Präparate sind daher nicht automatisch umso besser, je länger sie wirken. Die Verfügbarkeit unterschiedlicher schnell und lang wirksamer Methylphenidat-haltiger Arzneimittel ermöglicht insofern eine individuell dosierte, dem Tagesverlauf und den Bedürfnissen der Betroffenen angepasste Behandlung, auch unter Beachtung möglicher Nebenwirkungen. Dies im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes zu beurteilen, ist Aufgabe des verordnenden Arztes oder der verordnenden Ärztin.

Durch die vorgesehene Regelung in Anlage VII Teil B soll sichergestellt werden, dass das durch die Apotheke abgegebene Arzneimittel dem verordneten neben der Wirkstärke auch in der vorgegebenen Verteilung der (Gesamt-)Wirkstoffmenge auf unterschiedliche verändert freisetzende Anteile entspricht, und somit das therapeutische Konzept unberührt bleibt. Ein Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel derselben Darreichungsform mit unterschiedlichen verändert freisetzenden Wirkstoffanteilen wird im vorliegenden Fall durch den G-BA als nicht sachgerecht eingestuft.

Über diesen Klarstellungsbedarf für „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ hinaus erkennt der G-BA unter Berücksichtigung seiner Kriterien, insbesondere der engen therapeutischen Breite, keinen Sachgrund, der eine Ausnahme vom Substitutionsgebot für den Wirkstoff Methylphenidat rechtfertigt. Zu Unterschieden in der Bioverfügbarkeit, zum Nahrungsmiteleinfluss und zum Einnahmeschema siehe ergänzend Bewertung zum 1. bis 3. Einwand.

Bei Vorliegen patientenindividueller Aspekte, die gegen eine Ersetzung sprechen, liegt es zudem in der Verantwortung des behandelnden Arztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im Einzelfall aus medizinischen Gründen die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel durch die Apotheke ausschließt. Aus individuellen Präferenzen für bestimmte Anwendungsformen ergeben sich im Übrigen keine therapeutischen Unterschiede.

7. Einwand: Regelungsgegenstand bereits durch den Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V erfasst

Die zur Stellungnahme stehende vorgesehene Klarstellung, dass methylphenidathaltige Arzneimittel in der Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ durch die Apotheke nicht gegeneinander ersetzt werden dürften, wenn sie unterschiedliche sofort und verzögert freisetzen- de Wirkstoffanteile enthielten (z. B. 50 %/50 % und 30 %/70 %) ist aus Sicht von **Medice** sehr begrüßenswert, jedoch bereits heute schon gängige Praxis.

Die Apotheken-Software-Systeme berücksichtigten neben der Gesamtwirkstoffmenge „im Hintergrund“ gesondert den schnell freisetzen- den mg-Anteil und gäben nur auf dieser Basis Hinweise zur Substitution. Es komme also selbst bei Übereinstimmung aller weiteren Kriterien des Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V nicht dazu, dass ein Austauschhinweis von beispielsweise Equasym retard 20 mg, 100 Stück (Freisetzung 30 %/70 %) gegen Methylphenidat ratiopharm 20 mg, 100 Stück (Freisetzung 50 %/50 %) erfolge. Sofern der Apotheker sich bei der Abgabe an der Arzneimittelauswahl gemäß Rahmenvertrag orientiere, sei hier also kein problematischer Austausch zu erwarten.

Bewertung:

Nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V bestimmt der G-BA Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abweichend von § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe b ausgeschlossen ist; dabei sollen insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigt werden. Das Nähere, insbesondere die Kriterien zur Bewertung der Arzneimittel, hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung im 4. Kapitel §§ 52 und 53 geregelt.

Unabhängig davon, ob die Kriterien für den Ausschluss der Substitution nach den Entscheidungsgrundlagen des G-BA als erfüllt angesehen werden können, wird ein Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel derselben Darreichungsform mit unterschiedlichen verändert freisetzen- den Wirkstoffanteilen im vorliegenden Fall durch den G-BA als nicht sachgerecht eingestuft.

Allein die Tatsache, dass dieser Sachverhalt bereits durch eine Regelung des Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V adressiert wird, steht einer Regelung durch den G-BA nicht entgegen. Die Vorgaben des G-BA bzw. seine Richtlinien stellen vielmehr den untergesetzlichen Rahmen für die Arzneimittelversorgung dar und sind durch die Rahmenvertragspartner grundsätzlich zu berücksichtigen. Insofern dient die vorliegende Regelung insbesondere unter Berücksichtigung der arzneimittel- und sozialrechtlichen Vorschriften der Klarstellung zur Möglichkeit des Austauschs Methylphenidat-haltiger Arzneimittel mit entsprechenden Darreichungsformen.

8. Einwand: Genereller Substitutionsausschluss für Methylphenidat-haltige Arzneimittel

So sehr das Ziel einer ökonomischen Optimierung der Gesundheitsausgaben unterstützt werde, so eindeutig warnt die **AG ADHS** vor Überlegungen zu einer unkritischen Gleichsetzung von Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen. Es wird daher gefordert, dass keines der MPH-Präparate willkürlich vom Apotheker ausgetauscht werden dürfe – sondern nur von dem verschreibenden Arzt, wenn er dies für medizinisch indiziert hielte.

Bewertung:

Nach den gesetzlichen Regelungen in § 129 Absatz 1 SGB V sind wirkstoffgleiche Arzneimittel austauschbar, wenn sie neben Kriterien wie identischer Wirkstärke und Packungsgröße die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform aufweisen. Näheres wird nach § 129 Absatz 2 SGB V im Rahmenvertrag zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und der für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisation der Apotheker geregelt.

Nach § 129 Abs. 1a Satz 2 SGB V bestimmt der G-BA Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abweichend von § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe b ausgeschlossen ist; dabei sollen insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigt werden. Das Nähere, insbesondere die Kriterien zur Bewertung der Arzneimittel, hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung im 4. Kapitel §§ 52 und 53 geregelt.

Über den Klarstellungsbedarf für „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ mit unterschiedlichen verändert freisetzenden Wirkstoffanteilen hinaus erkennt der G-BA unter Berücksichtigung seiner Kriterien, insbesondere der engen therapeutischen Breite, keinen Sachgrund, der eine Ausnahme vom Substitutionsgebot für den Wirkstoff Methylphenidat rechtfertigt.

Bei den Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln mit von der vorliegenden Regelung abweichenden Darreichungsformen hat der G-BA darüber hinaus auf Basis der Angaben in den Fachinformationen keine Anhaltspunkte feststellen können, aus denen sich Hinweise ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel – insbesondere ohne ärztliche Kontrolle – nicht möglich ist. Die betreffenden Präparate weisen bei den Angaben in den Fachinformationen jeweils keine Unterschiede auf. Eine Ersetzung unterschiedlicher Darreichungsformen ist nach den gesetzlichen Kriterien in § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ausgeschlossen.

Relevante und methodisch adäquat nachgewiesene Unterschiede bezüglich patientenrelevanter Endpunkte, die einer therapeutischen Vergleichbarkeit entgegenstehen würden, wurden von der Stellungnehmerin nicht vorgetragen.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil B
(Methylphenidat)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 12. Dezember 2023

von 10:29 Uhr bis 10:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Dr. Ammer

Frau Kahl

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP):**

Herr Prof. Dr. Romanos

Herr Prof. Dr. Kölch

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft ADHS e. V. (AG ADHS):**

Frau Dr. Stollhoff

Beginn der Anhörung: 10:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind eine Minute vor der Zeit, aber Sie sind alle pünktlich. „Pünktlich“ bedeutet, dass man mindestens drei Minuten vorher da ist. Wir sprechen jetzt über Anlage VII Teil B, Substitutionsausschlussliste, hier konkret Methylphenidat, Ergänzung eines Hinweises für Methylphenidat-haltige Arzneimittel, deren Ersetzung durch wirkstoffgleiche Arzneimittel ausgeschlossen ist. Wir haben im Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen erhalten von MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, von der Arbeitsgemeinschaft ADHS e. V. sowie eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V., des Berufsverbandes für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. und des zentralen adhs-netzes.

In den Stellungnahmen wird im Wesentlichen vorgetragen, dass Ärztinnen und Ärzte einer erhöhten Regressgefahr ausgesetzt seien, da bei der ADS- oder ADHS-Therapie eine individuelle Abwägung der Arzneimittel und deren Formulierung mit entsprechender Dosisfindungsphase erforderlich sei und eine Ersetzung durch Apotheken nur durch Setzen des „aut idem“-Kreuzes ausgeschlossen werden könne. Es wird ausgeführt, dass Methylphenidat-haltige Arzneimittel grundsätzlich nicht durch Apotheken ausgetauscht werden dürften. Der Regelungsgegenstand werde bereits durch den Rahmenvertrag erfasst und in der Apothekensoftware entsprechend abgebildet.

Bezogen auf die Methylphenidat-haltigen Arzneimittel mit identischen, aber verzögert freisetzenden Wirkstoffanteilen wird vorgetragen, es bestünden zu berücksichtigende Abweichungen in der Bioverfügbarkeit, unter anderem bedingt durch Nahrungsmiteleinfluss, wodurch es zu einer unbeabsichtigten Über- bzw. Unterdosierung kommen könne. Die betroffenen Arzneimittel unterschieden sich bezüglich der sonstigen Bestandteile, die auch Einfluss auf Wirksamkeit und das Nebenwirkungsspektrum hätten. Es wird vorgetragen, dass es Unterschiede in den Angaben der Fachinformationen zur Applikationshäufigkeit bei Erwachsenen gebe, die Einnahmefehler oder Überdosierungen bedingen könnten. Letztlich wird noch darauf hingewiesen, dass Methylphenidat-haltige Arzneimittel mit der Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ unabhängig von der Verteilung der Wirkstoffanteile nicht ausgetauscht werden dürften.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit kontrollieren, damit das im Wortprotokoll dokumentiert ist. Für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie sind Herr Professor Dr. Romanos und Herr Professor Dr. Kölch eingeloggt, für die Arbeitsgemeinschaft ADHS Frau Dr. Stollhoff sowie für MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG Herr Dr. Dr. Ammer und Frau Kahl.

Wenn Sie erlauben, würde ich gerne mit einer Frage an MEDICE beginnen. In der wirkstärkenübergreifenden Fachinformation von Medikinet retard wird unter dem Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, für Erwachsene angegeben: „sollte morgens und mittags ... eingenommen werden“. Wie ist diese Dosierangabe für die beiden Wirkstärken 50 mg und 60 mg, die zu einer Einnahme von 100 mg bzw. 120 mg Methylphenidat am Tag führt, in Verbindung mit der ebenfalls vorgegebenen Tageshöchstdosis von 80 mg bei Erwachsenen zu verstehen? Können Sie mir dazu etwas sagen?

Herr Dr. Dr. Ammer (MEDICE): Die Fachinformation ist ein Spiegel dessen, was in den Zulassungsstudien durchgeführt worden ist. Wir haben zu Erwachsenen drei Studien gemacht, die EMMA-Studie mit 52 Wochen Beobachtungszeit, die QUMEA-Studie mit Hochdosis und die COMPAS-Studie, die über zwei Jahre sogar ein vierarmiges Design verfolgte. Bei den ersten

beiden Studien war die Zweimalgabe am Tag im Protokoll eingefügt, um die Abdeckung für den Erwachsenen über den gesamten Tagesverlauf hinweg sicherzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Bänke, Patientenvertretung, weitere Fragen? – Dann würde ich den hier Anwesenden die Möglichkeit geben, ihre wesentlichen Punkte, soweit ich sie nicht bereits genannt habe, vorzutragen. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Herr Romanos, Herr Kölch, vielleicht wollen Sie uns Ihre wesentlichen Einwände, Bedenken, Hinweise schildern.

Herr Prof. Dr. Romanos (DGKJP): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns die Möglichkeit geben, zu diesem Thema vorzusprechen. – Ich bin aktuell Präsident der DGKJP, ich bin auch Mitglied im Vorstand von ADHS Deutschland, der nationalen Selbsthilfeorganisation. Ich habe ansonsten keine Interessenskonflikte.

Die Stellungnahme, die wir mit dem ADHS-Netz und dem Berufsverband abgegeben haben, fasst die Problematik hinsichtlich der Retard-Präparate zusammen. Die Galeniken sind tatsächlich verschieden, und wir haben unterschiedliche Freisetzungskurven über den Tag. Wir haben insbesondere die Notwendigkeit bei den Kindern und Jugendlichen, individuelle Dosierungen vorzunehmen. Wie Sie bereits sehr richtig zusammengefasst haben, sehen wir als kritisch an, die verschiedenen Präparate austauschfähig zu machen, vor dem Hintergrund, dass wir ganz unterschiedliche klinische Bedarfe und auch unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsspektren haben. Insofern ist es für die Retard-Präparate fachlich unzweideutig, dass wir hier keine Austauschbarkeit haben und wir oftmals bei den Patientinnen und Patienten verschiedene Präparate ausprobieren müssen und prüfen müssen, welche Galenik für den jeweiligen Patienten die richtige ist.

Wir haben durchaus auch bei den unretardierten Präparaten eine Problematik, die klinisch relevant ist. Wir sehen immer wieder, dass unterschiedliche unretardierte Präparate bei den Patientinnen und Patienten sehr unterschiedliche Wirkungen haben, dass insbesondere das Nebenwirkungsprofil, die typischen gastrointestinalen Probleme, Kopfschmerzen, Übelkeit sehr unterschiedlich ausgeprägt sind, beim Wechsel der Präparate eine gute Verträglichkeit und auch eine gute Wirksamkeit gegeben ist. Im Augenblick ist noch sehr viel unklarer, woran das liegt. Eine mögliche Erklärung kennen wir möglicherweise seit 2020, als in „Science“ von Pottel et al. eine Analyse von sogenannten „inaktiven Zusatzstoffen/Beistoffen“ von verschiedenen Galeniken veröffentlicht worden ist, die in dieser Untersuchung gezeigt haben, dass eine Vielzahl von vermeintlich inaktiven Substanzen biologische Wirkungen aufweisen. In Zelluntersuchungen in den Toxizitätsprüfungen wurden Hinweise darauf gefunden, dass sie in bio-logischen Systemen klinisch relevante Wirkungen haben. Interessant ist in diesem Kontext, dass es Effekte auf das dopaminerge System hat, beispielsweise auf die Catechol-O-Methyltransferase, also das Enzym, das Dopamin abbaut und Noradrenalin abbaut, aber auch die Dopamintransporter beeinflusst. Das ist ein möglicher Wirkmechanismus, der erklären könnte, wieso verschiedene Galeniken so unterschiedliche Wirkungen haben. Wir empfehlen vonseiten der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie – wir sprechen auch für das adhs-netz –, dass mit diesen Substanzen gerade in der vulnerablen Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit der komplexen und chronischen Problematik ADHS keine langwierigen Experimente durchgeführt werden sollten, sondern dass die Präparate, kurz wirksam wie lang wirksam, für die Kinder verschrieben werden sollten, die sich beim Individuum tatsächlich am wirksamsten erwiesen haben. – Vielen Dank, dass sie uns die Möglichkeit gegeben haben, hier diese Punkte vorzutragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Romanos. Herr Kölch, Ergänzung oder Haken dran?

Herr Prof. Dr. Kölch (DGKJP): Man kann einen Haken dranhaken. Vielleicht noch etwas Praktisches, auf das Alter bezogen. Wir haben bei jüngeren Kindern häufig unerwünschte Wirkungen wie Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit, die einen Wechsel von einem retardierten

Präparat zu einem kürzer wirksamen Präparat individuell notwendig machen, umgekehrt bei Jugendlichen, angepasst an deren Alltag. Auch das Anfluten an die Pharmakokinetik kann individuell sehr unterschiedlich sein. Das sollte Ihnen plastisch zeigen, dass man das nicht über alle Präparate legen kann, sondern individuell schauen muss, wie das PK-Profil tatsächlich ist, was dieser Patient braucht und was er umgekehrt an unerwünschten Wirkungen toleriert. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kölch. – Arbeitsgemeinschaft ADHS e. V., Frau Dr. Stollhoff.

Frau Dr. Stollhoff (AG ADHS): Vielen Dank, dass ich angehört werde. – Ich bin die Vorsitzende der AG ADHS, auch Mitglied der Elternselbsthilfegruppe. Seit über 30 Jahren betreue ich circa 600 Kinder mit ADHS. Somit verfüge ich über langjährige und intensive Beziehungen und Erfahrung, was Methylphenidat betrifft. Ich kann Herrn Romanos nur zustimmen. Wir sehen erhebliche Unterschiede, wenn ausgetauscht wird. Leider erfahren wir das oft zu spät, meistens dadurch, dass die Patienten nicht mehr kommen oder erst nach einem Jahr wiederkommen und sagen: Das hat plötzlich gar nicht mehr gewirkt. Wir wissen, dass es einen Unterschied in der Bioverfügbarkeit von 30 Prozent gibt. Da wir uns bemühen, bei der Dosis so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich zu geben, kommt es durch die unterschiedliche Bioverfügbarkeit beim Wechsel des Präparates, wovon wir leider oft gar nichts erfahren, zu Über- oder Unterdosierung. Das führt dazu, dass die Compliance der Patienten irgendwann nicht mehr da ist. Wir sehen das genauso wie Sie, Herr Professor Romanos, dass es auch bei den kurz wirksamen Präparaten Probleme gibt. Es wird teilweise Gluten oder auch Lactose hinzugefügt. Wir haben nicht wenige Kinder, die genau unter der Problematik mit Glutenintoleranz oder Lactoseintoleranz leiden. Es verbessert nicht gerade die Compliance, wenn den Patienten morgens derart übel ist oder sie an Durchfall leiden, sodass sie die Medikation nicht mehr einnehmen wollen. Wir sind gehalten, die Patienten individuell auf das Präparat einzustellen, das ihnen am besten bekommt. Ich finde für die Patienten die Austauschbarkeit letztlich unerträglich, die aus meiner Sicht willkürlich ist und dem Patienten nicht gerecht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Stollhoff. – Wer möchte für MEDICE sprechen?

Herr Dr. Dr. Ammer (MEDICE): Wenn Sie erlauben, möchten wir gerne beide sprechen. – Ich gebe Ihnen noch kurz einen Hinweis. Unter der Perspektive Zulassung von Methylphenidat-haltigen Präparaten kann ich die letzten 20 Jahre überblicken. Sie sind immer auf der Suche nach neuen Aspekten über die Stellungnahmen hinaus – ich habe sie mir am Wochenende angeschaut –, was die Medizin gut formuliert hat. Wann ist Substitution möglich? Wie ist die Voraussetzung der Bioäquivalenz, die in dem Korridor 80 bis 125 Prozent gegeben sein sollte für das Verhältnis der Präparate zueinander, Bezug nehmend auf die AUC und C_{max}? In den Stellungnahmen ist klar geworden, unter Bezug auf Hässler und Schulz, dass dies bei Medikinet retard und Ritalin LA nicht gegeben ist. Wenn keine Bioäquivalenz gegeben ist, ist wirklich die Frage: Ist dieser Unterschied maßgeblich, ist er klinisch von Relevanz? Das ist auch für den Juristen interessant.

Diese Antwort haben für uns maßgebliche Zulassungsbehörden geliefert. Das BfArM und die europäische Zulassungsbehörde haben klar gesagt: Wir können keine bezugnehmende Zulassung erwirken. Sowohl Medikinet retard als auch Ritalin LA mussten sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene ein eigenes klinisches Programm durchführen. Eine Bezugnahme auf die bereits vorliegenden Erwachsenenstudien war für Ritalin LA nicht möglich, weshalb dann die SARA-Studie im Randomized Withdrawal Design an 800 Patienten durchzuführen war. Insofern ist vonseiten der Zulassungen diese Frage schon längst beantwortet. Es ist dementsprechend in den Fachinformationen der Warnhinweis aufgenommen worden, dass aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeiten in der Einnahme, in der Verabreichung mit oder ohne Nahrung, aber eben auch besonders wegen der

unterschiedlichen erreichbaren Plasmakonzentration eine Substitution nur mit äußerster Vorsicht möglich ist. Wir sehen, dass auch im Ausland diese Vorsicht von maßgeblichen Institutionen wie dem NICE in England oder dem MedSafe in Neuseeland artikuliert worden ist. Insofern ist heute ein guter Zeitpunkt, für Deutschland Klarheit zu schaffen. – Frau Kahl, wollten sie noch ergänzen?

Frau Kahl (MEDICE): Velen Dank. – Ich wollte noch kurz ergänzen, dass wir einen Konflikt mit den Regelungen des Rahmenvertrages nach § 129 Absatz 2 SGB V sehen. Im Moment ist es möglich, Methylphenidat auszutauschen, speziell in der Darreichungsform „Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung“. Da besteht ein Konflikt, den wir bereits vor über zwei Jahren direkt bei den Rahmenvertragspartnern adressiert haben. Der Rahmenvertrag fordert auch für Betäubungsmittel, dass die freigesetzte Menge und die Applikationshäufigkeit identisch sein müssen. Selbst wenn ich Präparate mit einem prozentual identischen Anteil an verändert freisetzendem Methylphenidat vor mir habe, heißt das nicht, dass es keine Unterschiede im Freisetzungsprofil gibt, auch nicht in der Applikationshäufigkeit. Die Rahmenvertragspartner berücksichtigen das aber nur dann, wenn Sie als G-BA eine entsprechende Festlegung zur Nichtaustauschbarkeit getroffen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung, Frau Kahl. – Ich schaue in die Runde: Gibt es nach diesen Vorträgen Fragen der PatV oder der Bänke? – Das sehe ich nicht. Dann ganz herzlichen Dank! Wir haben Ihre Stellungnahmen im Vorfeld sehr aufmerksam gelesen. Danke, dass Sie das komprimiert und fokussiert noch einmal vorgetragen haben. Wir werden das im Nachgang zu dieser Anhörung nochmals diskutieren und das Verfahren fortführen und schauen, ob und inwieweit wir Rückschlüsse und Veränderungen aus Ihren Stellungnahmen ableiten. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Ich beende hiermit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 10:49 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

- 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**
- 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren**
- 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)**

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die
Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil B
(Methylphenidat)

Vom 6. Juni 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 3a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 10. Juli 2023

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: aut-idem@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren AM-RL - Anlage VII (aut idem) – Teil B (Methylphenidat)“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 12. Juni 2023 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 6. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

in Vertretung
Dr. Behring



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Absatz 3a SGB V

per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Hop/uh

Datum:
12. Juni 2023

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil B (Methylphenidat)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage VII der Arzneimittel-Richtlinie soll wie folgt geändert werden:

- Teil B (Methylphenidat)

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Absatz 3a SGB V erhalten Sie bis zum

10. Juli 2023

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
aut-idem@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil B (Methylphenidat)

Vom 6. Juni 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2023 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJ (BAnz AT TT.MM.JJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

- I. In die Tabelle in Teil B der Anlage VII zum Abschnitt M der AM-RL wird entsprechend der alphabetischen Reihenfolge folgende Zeile eingefügt:

Wirkstoff	Darreichungsformen
„Methylphenidat	Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit unterschiedlichen sofort und verzögert freisetzenden Wirkstoffanteilen (z. B. 50%/50 % und 30%/70 %) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am [einsetzen: das jeweils frühere Datum des ersten oder fünfzehnten Tages des auf die Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger folgenden Kalendermonats, frühestens vier Wochen nach Ablauf des Tages seiner Veröffentlichung im Bundesanzeiger] in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil B
(Methylphenidat)

Vom 6. Juni 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	4

1. Rechtsgrundlage

Nach § 129 Absatz 1a Satz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V unverzüglich Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

Nach § 129 Absatz 1a Satz 2 SGB V bestimmt der G-BA in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel abweichend von § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b ausgeschlossen ist; dabei sollen insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigt werden. Das Nähere, insbesondere die Kriterien zur Bewertung der Arzneimittel, hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung (VerfO) im 4. Kapitel §§ 52 und 53 geregelt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf soll die Anlage VII Teil B um weitere Arzneimittel, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist, ergänzt werden.

Der G-BA ist für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Methylphenidat zu dem Ergebnis gekommen, dass der Ausschluss einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel in den genannten Darreichungsformen gerechtfertigt ist.

Die Anlage VII wird in Teil B entsprechend der alphabetischen Reihenfolge um folgenden Hinweis ergänzt:

Wirkstoff	Darreichungsformen
Methylphenidat	Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit unterschiedlichen sofort und verzögert freisetzenden Wirkstoffanteilen (z. B. 50 %/50 % und 30 %/70 %) dürfen nicht gegeneinander ersetzt werden.

Im Einzelnen hierzu:

Ausgehend von einem Hinweis aus der Versorgung sowie auf Basis der ihm vorliegenden Unterlagen wie den entsprechenden Fachinformationen ist der Unterausschuss Arzneimittel für den Wirkstoff Methylphenidat zu der Auffassung gekommen, eine Regelung zu Arzneimitteln mit der Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ in Teil B der Anlage VII aufzunehmen. Danach sind Präparate dieser Darreichungsform, wenn sie unterschiedliche sofort und verzögert freisetzende Wirkstoffanteile (z. B. mit der Verteilung 50 %/50 % und 30 %/70 %) kombiniert enthalten, nicht gegeneinander ersetzbar. Dies gilt, auch wenn die davon betroffenen Präparate ansonsten bei der Wirkstärke, der Packungsgröße sowie der Applikationshäufigkeit keine Unterschiede aufweisen.

Unabhängig davon, ob die Kriterien für den Ausschluss der Substitution nach den Entscheidungsgrundlagen des G-BA als erfüllt angesehen werden können, kann eine Regelung zur Möglichkeit des Austauschs von Arzneimitteln der Klarstellung dienen. Dass wirkstoffgleiche Präparate derselben Darreichungsform mit unterschiedlichen verändert freisetzenden Wirkstoffanteilen nicht gegeneinander auszutauschen sind, stellt in diesem

Zusammenhang klar, was sich nach sachgerechter Auslegung der Anforderungen an den Austausch von Arzneimitteln insbesondere unter Berücksichtigung der arzneimittel- und sozialrechtlichen Vorschriften ergibt.

Nach den gesetzlichen Regelungen in § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V sind wirkstoffgleiche Arzneimittel austauschbar, wenn sie neben identischer Packungsgröße und gleicher oder austauschbarer Darreichungsform die *identische Wirkstärke* aufweisen.

Die Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) sieht gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 4 als zwingende Angabe auf der Verordnung die Bezeichnung des Fertigarzneimittels oder des Wirkstoffes *einschließlich der Stärke* vor, sowie gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 5 zusätzlich die Darreichungsform, sofern dazu die Bezeichnung nach Nummer 4 oder Nummer 4a nicht eindeutig ist.

Durch die zwingende Angabe der Wirkstärke auf der Verschreibung wird das von den Apotheken abzugebende Arzneimittel zwar hinsichtlich der (Gesamt-)Wirkstoffmenge (je abgeteilter Form) konkretisiert, die Verteilung derselben auf unterschiedliche verändert freisetzende Anteile des Arzneimittels ist von der Angabe der bloßen Wirkstärke allerdings nicht umfasst, gleichwohl diese ein für die Austauschbarkeit relevantes Unterscheidungskriterium im Übrigen wirkstoffgleicher und auch in ihrer Darreichungsform und Wirkstärke übereinstimmender Arzneimittel darstellen kann. In Verbindung mit der Angabe einer bestimmten Bezeichnung des Fertigarzneimittels auf der Verschreibung wird eine Konkretisierung der Wirkstärke des abzugebenden Arzneimittels in einer Weise vorgesehen, dass das von Apotheken abgegebene Arzneimittel auch der Wirkstoffverteilung des verordneten Fertigarzneimittels zu entsprechen hat. Für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Methylphenidat sind die fertigarzneimittelbezogenen Unterschiede auch bei der Umsetzung des Austauschgebots wirkstoffgleicher Arzneimittel nach § 129 Abs. 1 SGB V relevant und zu berücksichtigen.

Auf dem Markt stehen Methylphenidat-haltige Arzneimittel mit der Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ sowohl mit einer 50%/50%-Verteilung der Wirkstoffanteile (beispielhaft liegen bei der Wirkstärke 10 mg im Fertigarzneimittel 5 mg sofort freisetzend und 5 mg verzögert freisetzend vor) als auch mit einer 30%/70%-Verteilung der Wirkstoffanteile (beispielhaft liegen bei der Wirkstärke 10 mg im Fertigarzneimittel 3 mg sofort freisetzend und 7 mg verzögert freisetzend vor) zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ sämtlicher Fachinformationen¹). In den Fachinformationen sämtlicher Methylphenidat-haltiger Arzneimittel findet sich zudem der Hinweis, dass der behandelnde Spezialist auf individueller Basis und je nach gewünschter Wirkungsdauer entscheiden müsse, welche methylphenidathaltige Darreichungsform ausgewählt werde (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Die gegenständliche Regelung erfolgt vor dem Hintergrund, dass bei der ärztlichen Verordnung Methylphenidat-haltiger Arzneimittel ausgehend vom zugrundeliegenden therapeutischen Konzept mit einer konkreten Bezeichnung des Fertigarzneimittels ein Arzneimittel vorgegeben wird, das nicht nur einer bestimmten Wirkstärke, sondern zudem einer festgelegten Verteilung der (Gesamt-)Wirkstoffmenge auf unterschiedliche verändert freisetzende Anteile zu entsprechen hat. Ein Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel derselben Darreichungsform mit unterschiedlichen verändert freisetzenden Wirkstoffanteilen wird im vorliegenden Fall als nicht sachgerecht eingestuft.

¹ Beispielhaft Fachinformation Equasym retard, Stand Mai 2022 (30%/70%) und Fachinformation Ritalin LA, Stand September 2022 (50%/50%)

Über diesen Klarstellungsbedarf für Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit unterschiedlichen verändert freisetzenden Wirkstoffanteilen hinaus erkennt der G-BA unter Berücksichtigung seiner Kriterien, insbesondere der engen therapeutischen Breite, keinen Sachgrund, der eine Ausnahme vom Substitutionsgebot für den Wirkstoff Methylphenidat rechtfertigt.

Bei den Methylphenidat-haltigen Arzneimitteln mit von der vorliegenden Regelung abweichenden Darreichungsformen hat der G-BA auf Basis der Angaben in den Fachinformationen keine Anhaltspunkte feststellen können, aus denen sich Hinweise ableiten lassen, dass eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel – insbesondere ohne ärztliche Kontrolle – nicht möglich ist. Die betreffenden Präparate weisen bei den Angaben in den Fachinformationen jeweils keine Unterschiede auf. Eine Ersetzung unterschiedlicher Darreichungsformen ist nach den gesetzlichen Kriterien in § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ausgeschlossen.

Gemäß 4. Kapitel § 52 Abs. 4 Verfo werden grundsätzlich nur solche Arzneimittel von der Ersetzung ausgeschlossen, die nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ersetzbar sind. Dementsprechend prüft der G-BA unter Berücksichtigung seiner Beobachtungspflicht grundsätzlich erst mit Marktverfügbarkeit austauschbarer Arzneimittel unter Heranziehung der jeweiligen Fachinformationen, ob die Kriterien zur Aufnahme in die Anlage VII Teil B erfüllt sind.

Unbenommen besteht nach §§ 73 Absatz 5 Satz 2 i. V. m. 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b SGB V die Möglichkeit, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.

3. Verfahrensablauf

Die Beschlussvorlage wurde in einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 6. Juni 2023 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 6. Juni 2023 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 Verfo die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	13. Februar 2023 13. März 2023 17. April 2023	Beratung über die Änderung der AM-RL
UA Arzneimittel	6. Juni 2023	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 Verfo).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlagelhrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.

Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema AM-RL, Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil B (Methylphenidat)

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Hop/uh

Datum:
21. November 2023

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil B (Methylphenidat)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- **Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil B (Methylphenidat)**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 12. Dezember 2023
um 10:30 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
als eMeeting**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **4. Dezember 2023** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Bitte senden Sie Ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de.

- Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

- Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen