

Biologicals

Wie man Retaxationen vermeiden kann

Gentechnisch hergestellte Arzneimittel sind keine Seltenheit mehr: In Deutschland sind mittlerweile 216 Biologicals mit 168 Wirkstoffen zugelassen. Die aufwändige Produktion schlägt sich auch im Abgabepreis nieder – dieser liegt häufig im dreistelligen Bereich oder höher. Deshalb sollten entsprechende Rezepte in der Apotheke „auf Herz und Nieren“ geprüft werden, um Retaxationen zu vermeiden. Der folgende Beitrag zeigt, basierend auf den Erfahrungen des DAP, worauf bei der Abgabe von Biologicals im Besonderen geachtet werden sollte.

In erster Linie ist bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Apotheke die besondere Austauschsituation zu beachten. Ein Austausch im Rahmen von Rabattverträgen ist nur dann erlaubt, wenn die Präparate neben einem identischen Wirkstoff zusätzlich identische Ausgangsstoffe und einen identischen Herstellungsprozess aufweisen. Die austauschbaren Präparate werden daher auch **Bioidenticals** („identical“ = engl. für identisch) genannt, während die nicht austauschbaren, lediglich wirkstoffähnlichen Präparate **Biosimilars** („similar“ = engl. für ähnlich) heißen.

Für Biologicals gilt die Regel: „The product is the process“ (engl. für „Der Prozess ist das Produkt“) – im Gegensatz zur klassischen Definition „The product is the molecule“ (engl. für „Das Molekül ist das Produkt“). Der Herstellungsprozess beeinflusst maßgeblich die Eigenschaften des Endprodukts (= Wirkstoffs) und ist damit Teil der Produktspezifität. Deshalb können gentechnisch hergestellte Wirkstoffe, die unterschiedlichen Prozessen entstammen, auch nicht als identisch angesehen werden.

Was sind überhaupt Biologicals?

Biologicals enthalten (nahezu) körpermitotische Proteine bzw. Glykoproteine, die mithilfe aufwendiger gentechnischer Verfahren hergestellt werden. Beispiele sind monoklonale Antikörper, Insuline, Immunmodulatoren, Enzyme und Gerinnungsfaktoren. Für ihre Herstellung werden gentechnisch veränderte Zelllinien verwendet, wie *E. coli*, Säugerzellen (CHO) oder Hefe (*S. cerevisiae*), aus denen im letzten Schritt das rekombinante Protein isoliert wird.

Die Indikationen der gentechnisch hergestellten Arzneimittel umfassen unter anderem Diabetes (z. B. Insulin glargin), Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis (z. B. Infliximab) und Psoriasis (z. B. Secukinumab), Multiple Sklerose (z. B. Daclizumab), Krebserkrankungen (z. B. Rituximab), Stoffwechsel- und Gerinnungsstörungen (z. B. Faktor IX) sowie Schutzimpfungen.

Man unterscheidet darüber hinaus bei den Biologicals drei Kategorien:

- **Innovatorprodukt** = zugelassenes Biological mit vollständiger präklinischer und klinischer Dokumentation, das als Referenzarzneimittel für die Entwicklung von Biosimilars herangezogen werden kann.
- **Biosimilar** = zugelassenes Biological mit akzeptabler Ähnlichkeit zu einem Referenzarzneimittel, sodass keine klinisch relevanten Unterschiede zu erwarten sind. Eine exakte Kopie des Wirkstoffs ist bei Biologicals prinzipiell nicht möglich.
- **Bioidenticals** = zugelassene Biologicals, die dem gleichen Herstellungsprozess entstammen, aber mit unterschiedlichen Handelsnamen vertrieben werden und daher gegebenenfalls substituiert werden können (Anlage 1 des Rahmenvertrags).

Eine Übersicht der in der EU zugelassenen Innovatorprodukte und Biosimilars kann auf den Internetseiten des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) eingesehen werden.



Originalpräparate und Biosimilars
(zugelassen in der EU):

www.DAPdialog.de/3911

Spezielle Austauschregeln im Rahmenvertrag

Die besondere Situation in Hinblick auf den Aut-idem-Austausch von Biologicals wird in § 4 Rahmenvertrag berücksichtigt, in dem festgelegt wird, dass biotechnologisch hergestellte Arzneimittel nur dann als **wirkstoffgleich bzw. identisch** und damit als gegeneinan-

der austauschbar gelten, „sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden; die Verpflichtung der Apotheke zur Berücksichtigung dieser Arzneimittel bei der Auswahl besteht für in Anlage 1 in der jeweils gültigen Fassung als untereinander wirkstoffgleich aufgeführte Arzneimittel.“

Merke: Biologicals unterliegen der Austauschpflicht nach § 4 Rahmenvertrag, wenn sie

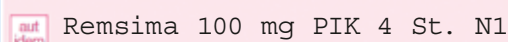
- in Bezug auf das jeweilige Referenzarzneimittel zugelassen sind,
- sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden (Bioidenticals) und
- in der Anlage 1 des Rahmenvertrages namentlich aufgeführt sind.

Folgende Tabelle zeigt die aktuell in Anlage 1 des Rahmenvertrags aufgeführten Präparate, die „aut-idem-konform“ austauschbar sind:

Wirkstoff	Austauschbare Arzneimittel
Epoetin alfa	<ul style="list-style-type: none"> • Abseamed • Binocrit • Epoetin alfa Hexal
Epoetin theta	<ul style="list-style-type: none"> • Biopoin • Eporatio
Epoetin zeta	<ul style="list-style-type: none"> • Retacrit • Silapo
Filgrastim	<ul style="list-style-type: none"> • Biograstim • Ratiograstim • Tevagrastim
Filgrastim	<ul style="list-style-type: none"> • Filgrastim Hexal • Zarzio
Filgrastim	<ul style="list-style-type: none"> • Accofil • Grastofil
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> • Inflectra • Remsima
Interferon beta-1b	<ul style="list-style-type: none"> • Betaferon • Extavia

Tab. 1: Im Rahmen der Aut-idem-Regelung austauschbare Bioidenticals gemäß Anlage 1 Rahmenvertrag, Stand: Juni 2015

Rezeptbeispiel:

 Remsima 100 mg PIK 4 St. N1

Nach Anlage 1 Rahmenvertrag (s. Tab. 1) sind hinsichtlich des Wirkstoffs Infliximab nur die beiden Präparate Inflectra™ und Remsima® gegeneinander austauschbar, da bei ihnen Wirkstoff, Ausgangsstoffe und Her-

stellungsprozess vollkommen identisch sind. Deshalb kann bzw. muss je nach Rabattvertragssituation in der Apotheke ausgehend von obiger Verordnung ein entsprechender Austausch erfolgen.



DAP Arbeitshilfe 42 „Austausch von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln“:

www.DAPdialog.de/3912

Pharmazeutische Bedenken bei Bioidenticals?

Da Bioidenticals dem gleichen Herstellungsprozess entstammen und damit exakt das gleiche Produkt enthalten, sind bezüglich der Bioverfügbarkeit bei einem entsprechenden Austausch keine Probleme zu erwarten. Bei Präparaten, die für eine Eigenanwendung durch den Patienten zugelassen sind, können jedoch bei zu erwartenden Compliance- und Anwendungsproblemen durch einen Präparatewechsel natürlich Pharmazeutische Bedenken geltend gemacht werden. Hierzu wird das Sonderkennzeichen 02567024 und Faktor 6 für Pharmazeutische Bedenken in die erste Zeile des Taxfeldes gedruckt und eine kurze Begründung der Bedenken auf dem Rezept vermerkt und abgezeichnet.

Sonderfall: Arzneimittel biologischen Ursprungs

Neben biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln gibt es Arzneimittelgruppen, die zwar nicht gentechnisch produziert werden, deren Ausgangssubstanzen aber biologischen Ursprungs sind und deren Zusammensetzung ebenfalls komplex ist. Auch bei diesen Arzneimitteln sind Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess – analog zu den Biologicals – ausschlaggebend für die Eigenschaften des Endprodukts. Deshalb können Nachahmerpräparate, die einem anderen Herstellungsprozess entstammen, auch nicht als wirkstoffidentisch sondern nur als ähnlich („similar“) eingestuft werden.¹

Beispiel: Zulassung von NMH-„Biosimilars“

Die Zulassungskriterien für Nachahmerpräparate von Arzneimitteln mit niedermolekularen Heparinen (NMH) wurden in den vergangenen Jahren immer wieder diskutiert. Die EMA hat ihre Richtlinien hierzu mehrmals überarbeitet. In der aktuellen Richtlinie (Guideline on non-clinical and clinical development

of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins, EMA, November 2016)² hat die EMA jedoch die Anforderungen für die Zulassung von NMH-„Biosimilars“* im Gegensatz zu den vorherigen Richtlinien teilweise zurückgesetzt. Demnach erfolgt eine Zulassung als „Biosimilar“*, es werden aber in der Regel keine klinischen Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit gefordert, sondern lediglich In-vitro-Daten und Studien zu Pharmakokinetik und -dynamik. Nach diesem Konzept wurden bereits zwei Biosimilars* mit dem Wirkstoff Enoxaparin in der EU zugelassen.³

Austausch in der Apotheke?

Derzeit existieren keine spezifischen vertraglichen Regelungen bezüglich der Aut-idem-Substitution von komplex zusammengesetzten Arzneimitteln biologischen Ursprungs. Im Rahmenvertrag wird nicht zwischen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln und Arzneimitteln biologischen Ursprungs unterschieden – bislang werden über den § 4 nur die biotechnologisch hergestellten Arzneimittel erfasst.⁴ Doch auch bei Arzneimitteln biologischen Ursprungs, wie es die NMH sind, sollten ein identischer Prozess und identische Ausgangsstoffe „aut idem“-Kriterien sein, da Nachahmerpräparate aus verschiedenen Herstellungsverfahren nur als wirkstoffähnlich betrachtet werden können. Dies entspricht dem Konsens der Fachgesellschaften, z. B. der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG).¹ Deshalb sollte ein Aut-idem-Austausch in der Apotheke, z. B. im Rahmen von Rabattverträgen, bei diesen Arzneimitteln vorerst sorgfältig abgewogen werden, wenn ähnliche Präparate als austauschbar angezeigt werden. Es bleibt jedoch abzuwarten, wie sich die Situation bezüglich dieser Arzneimittelgruppe weiter entwickelt.


* Der Begriff „Biosimilar“ umfasst neben biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln auch Nachahmerpräparate von biologischen nicht rekombinanten Arzneistoffen, wie den von der EMA als Biosimilars definierten NMH-Analoga.

Darstellung der Austauschsituation in der Software bei Biologicals

Die austauschbaren Präparate nach Anlage 1 Rahmenvertrag sind bereits in der Apothekensoftware implementiert, sodass bei der Rabattvertragsrecherche tatsächlich nur die aut-idem-austauschbaren Produkte angezeigt werden – ausgehend vom eingegebenen Produkt. Deshalb ist es wichtig, schon bei der Eingabe des verordneten Produkts gewissenhaft zu sein. Voraussetzung ist eine eindeutige Produktverordnung des Arztes.

Retaxfalle: Fehlerhafte Eingabe in die Software

Rezeptbeispiel:

 Remicade 100 mg PIK 4 St. N1

Wird in diesem Fall versehentlich das ähnlich klingende Remsima® ausgewählt, folgt eine fehlerhafte Rezeptbelieferung und schlimmstenfalls zusätzlich eine Retaxation. Remsima® enthält zwar formal den gleichen Wirkstoff wie Remicade® (Infliximab), dennoch sind die beiden Arzneimittel nicht wirkstoffidentisch (s. auch Tab. 1) und dürfen deshalb nicht gegeneinander ausgetauscht werden. Es muss das verordnete Remicade® (Original oder Import) abgegeben werden.

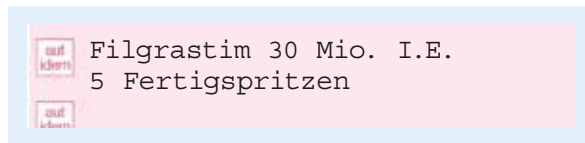
→ **Die Aut-idem-Recherche sollte immer ausgehend vom namentlich verordneten Arzneimittel erfolgen.**

Retaxfalle: Wirkstoffverordnung

Eine weitere Fehlerquelle können Wirkstoffverordnungen darstellen. Diese sind als unklar zu betrachten, wenn neben einem Innovatorprodukt bereits Biosimilars (= wirkstoffähnliche Produkte) im Handel sind. Die Apotheke muss unter Umständen mit Retaxationen rechnen, wenn sie bei einer Wirkstoffverordnung selbst ein Präparat auswählt.

Artikelname	Menge	Einh.	NG	Anbieter	PZN	Taxe-EK	G	Taxe-VK	A	I	Kennz.	e
FILGRASTIM HEXAL 30 Mio E/0,5ml Inj./Inf.L.i.e.FS	5	St		HEXAL	05484250	---		---	r	-	KP	-
FILGRASTIM HEXAL 30 Mio E/0,5ml Inj./Inf.L.i.e.FS	5	St	N2	HEXAL	07373543	493,62		615,16	r	o		-
FILGRASTIM HEXAL 48 Mio E/0,5ml Inj./Inf.L.i.e.FS	5	St		HEXAL	05484267	---		---	r	-	KP	-
FILGRASTIM HEXAL 48 Mio E/0,5ml Inj./Inf.L.i.e.FS	5	St	N2	HEXAL	07373566	779,44		965,48	r	o		-

Abb. 1: Ausschnitt aus der Lauer-Taxe online, Ergebnis bei Eingabe von „Filgrastim“, Stand: 15.05.2017

Rezeptbeispiel zulasten der KKH:

Die Eingabe des Begriffs „Filgrastim“ in die Apothekensoftware zeigt, dass mit Filgrastim Hexal ein einziges Arzneimittel im Handel ist, welches die Wirkstoffbezeichnung im Artikelnamen trägt (s. Abb. 1).

Das verleitet dazu, bei einer Aut-idem-Recherche exakt von diesem Präparat auszugehen. Was hierbei aber übersehen wird: Die KKH hat für ein anderes Filgrastim-Biosimilar (Accofil Accord, Stand: 15.05.2017) einen Rabattvertrag abgeschlossen. Es besteht also ein hohes Risiko, dass die Krankenkasse die Nichtabgabe des Rabattartikels beanstandet, da „Hexal“ in der Verordnung nicht explizit genannt wird. Mit entsprechenden Retaxfällen haben sich bereits mehrfach Apotheken an DAP gewandt.

Die Rezeptprüfstelle argumentiert erwartungsgemäß damit, dass es sich um eine reine Wirkstoffverordnung handele, da „Hexal“ nicht namentlich genannt wird. Dies ist äußerst unbefriedigend für die betroffenen Apotheken, da es nur ein Produkt mit der Wirkstoffbezeichnung im Namen gibt und davon ausgehend alle Austauschskriterien nach Anlage 1 beachtet wurden. Die KKH hat jedoch – aufgrund der komplexen Austausch-situation – Retaxationen dieser Art in einigen Fällen, zumindest teilweise, zurückgenommen.



Retaxnewsletter zu Filgrastim-Retax:
www.DAPdialog.de/3913

Der im Retaxnewsletter besprochene Fall zeigt, dass Wirkstoffverordnungen in jedem Fall vor der Abgabe konkretisiert werden sollten, nicht nur in Hinblick auf die Therapiesicherheit, sondern auch, um Retaxationen zu vermeiden.

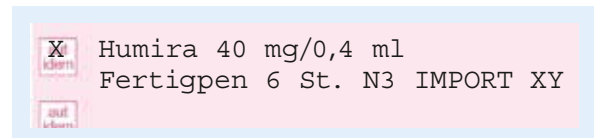
→ **Bei Wirkstoffverordnungen über Biologicals ist Rücksprache mit dem Arzt zu halten, damit dieser das verordnete Präparat konkretisiert.**

Retaxfalle: Original vs. Import

Auch bei gentechnisch hergestellten Arzneimitteln gelten Originale und bezugnehmend zugelassene

Importe als identisch und können bzw. müssen deshalb in bestimmten Fällen ausgetauscht werden – auch bei gesetztem Aut-idem-Ausschluss! Rabattierte Original- und Importarzneimittel sind gemäß § 5 Abs. 1 Rahmenvertrag vorrangig abzugeben.

→ **Auch bei Biologicals gelten Original und bezugnehmend zugelassene Importe als identische Präparate. Die entsprechenden Regelungen sind zu beachten.**

Rezeptbeispiel zulasten der TK:

Es ist zwar eindeutig ein Importarzneimittel mit „Aut-idem-Kreuz“ verordnet, bei Eingabe des verordneten Präparats in die Software wird aber ein Rabattarzneimittel angezeigt: Das Original (Stand: 15.04.2017). Das rabattierte Originalpräparat ist dann trotz „Aut-idem-Kreuz“ vorrangig vor einem nicht rabattierten Import abzugeben, selbst wenn dieser den 15/15-Preisabstand erfüllt. Die Abgabe von Rabattarzneimitteln wirkt sich – auch wenn es sich dabei um Original oder Import handelt – nicht auf die Erfüllung der Importquote aus.

Ausnahme: Hat der Arzt zusätzlich zu dem Aut-idem-Kreuz vermerkt, dass ein Austausch des verordneten Originals bzw. Imports „aus medizinisch-therapeutischen Gründen“ untersagt ist, muss das namentlich verordnete Mittel abgegeben werden. Dies gilt für Ersatzkassen (§ 4 Abs. 12 vdek-AVV); die Lieferverträge der Primärkassen sollten auf ähnliche Regelungen hin geprüft werden.

Eine DAP Arbeitshilfe beantwortet alle weiteren Fragen in Bezug auf den Austausch von Original und Importen.



DAP Arbeitshilfe 18 „Abgabe Original vs. Import“:

www.DAPdialog.de/3914

Wenn keine Rabattverträge zu Original bzw. Importen vorhanden sind, ist gegebenenfalls eine durch den Arzt gesetzte **Preisgrenze** zu beachten. Die Tabelle auf der nächsten Seite zeigt übersichtlich, wie die Preisgrenze je nach Verordnungsart gesetzt ist.

Verordnung	Beispiel	Preisgrenze*
Originalverordnung unter Angabe des Originalherstellers	Gonal-f 300 I.E. Fertipgen 1 St. Merck	Original
Herstellerneutrale Verordnung = nur Handelsname ohne Herstellerangabe	Gonal-f 300 I.E. Fertipgen 1 St.	Original
Importverordnung unter Angabe eines bestimmten Importeurs	Gonal-f 300 I.E. Fertipgen 1 St. Kohlpharma	Namentlich verordneter Import
Herstellerneutrale Importverordnung	Gonal-f 300 I.E. Fertipgen 1 St. IMPORT	Teuerster Import* Cave: Regionalverträge der Primärkassen prüfen! Beispiel Bayern: Abgabe eines der drei preisgünstigsten Importpräparate

Tab. 2: Preisgrenzen bei Original-/Import-Verordnungen, wenn keine Rabattverträge zu beachten sind

*Wichtig: Preisvergleich mit um den Anbieterpflichttrabatt bereinigtem Verkaufspreis (= Netto-VK)!

Weitere Unterstützung beim Preisvergleich bietet die DAP Arbeitshilfe 66 „Preisanker“.



DAP Arbeitshilfe 66 „Preisanker“:
www.DAPdialog.de/3915

Bei der Abgabe von Biologicals auf Kassenrezept unterstützt eine weitere DAP Arbeitshilfe.



DAP Arbeitshilfe 43 „Abgabe von Biologicals“:
www.DAPdialog.de/3916

Quellen:

- 1 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft. Statement zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln mit komplex zusammengesetzten Wirkstoffen auf Grundlage eines Expertentreffens (2016). <http://www.houseofpharma.de/expertentreffen/statement-nbcd/?L=0> (19.05.2017).
- 2 Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. European Medicines Agency (November 2016). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/11/WC500217126.pdf (19.05.2017).
- 3 Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Juli 2016) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002571.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (19.05.2017).
- 4 Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V i. d. F. vom 30. September 2016, dort § 4 Abs. 1 und Anlage 1.

Das Wichtigste auf einen Blick

- Für Biologicals gilt: **„The product is the process“** → Der Herstellungsprozess ist Teil der Produktspezifität.
- **Bioidenticals**, bei denen die Ausgangsstoffe und der Herstellungsprozess identisch sind, dürfen ggf. im Rahmen der Aut-idem-Regelung gegeneinander ausgetauscht werden.
- Eine Liste der austauschbaren Bioidenticals findet sich in **Anlage 1 des Rahmenvertrags**. Diese Liste ist in der Apothekensoftware implementiert.
- Ein **Biosimilar** (in Bezug auf biotechnologisch hergestellte Arzneimittel) darf nicht gegen sein **Referenzarzneimittel** ausgetauscht werden, da es nur wirkstoffähnlich ist.
- Bei der **Aut-idem-Suche** sollte immer exakt vom verordneten Präparat ausgegangen werden, um Fehler bei der Rezeptbelieferung zu vermeiden.
- **Wirkstoffverordnungen** sind als unklar zu betrachten und können eine Retaxgefahr bergen, wenn bereits Biosimilars zu einem Referenzprodukt im Handel sind.
- **Original und bezugnehmend zugelassene Importe** gelten auch bei Biologicals als identische Präparate. Rabattierte Original- bzw. Importarzneimittel sind vorrangig abzugeben, auch bei gesetztem Aut-idem-Kreuz.
- Für **komplex zusammengesetzte Arzneimittel biologischen Ursprungs** (z. B. NMH) gibt es derzeit noch keine spezifischen Austauschregeln im Rahmenvertrag.