

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 17. November 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	5
4.	Verfahrensablauf	5
5.	Anlage	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) den selben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Infliximab, Gruppe 1“ in Stufe 1 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Neubildung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich außer der Streichung des Standard Term „Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“ keine weiteren Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Infliximab, Gruppe 1“ in Stufe 1 eingefügt:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Infliximab
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“

Die der Neubildung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Infliximab, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Infliximab, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

Zu der Festbetragsgruppenbildung und im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Aspekten im Einzelnen:

Nach der Gesetzessystematik erfolgt die Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 auf der Ebene derselben Wirkstoffe. Unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel sind zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind.

Gemäß 4. Kapitel § 16 Abs. 1 VerfO kann derselbe Wirkstoff menschlicher, tierischer, pflanzlicher oder chemischer Herkunft oder ein auf biotechnologischem Weg hergestellter Stoff sein. Ist derselbe Wirkstoff auf biotechnologischem Weg hergestellt, muss er gemäß § 16 Abs. 2 VerfO im Falle von Proteinen dieselbe Aminosäuresequenz aufweisen; dabei kann sich das Molekül in der Glykosylierung oder Tertiärstruktur unterscheiden. Nach § 16 Abs. 3 VerfO gelten als ein und derselbe Wirkstoff grundsätzlich auch durch unterschiedliche, einschließlich biotechnologischer Verfahren hergestellte Wirkstoffe.

Diese Voraussetzungen treffen auf die vorliegende Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 mit dem Wirkstoff Infliximab zu. Eine alle Aspekte des Wirkstoffes betreffende, vollständige Übereinstimmung wird mit den Regelungen in der Verfahrensordnung für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 nicht gefordert. Auch ist in allen Fachinformationen der einbezogenen Arzneimittel der ATC-Code L04AB02 für den Wirkstoff Infliximab angegeben.

Unterschiedliche Herstellungsverfahren oder Ausgangsmaterialien stehen dabei einer Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 nicht entgegen. Das gilt auch für unterschiedliche Hilfsstoffe, Applikationssysteme und Lagerungsvorschriften. Festbeträge sollen Wirtschaftlichkeitsreserven ausschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen. Dabei geht der Gesetzgeber grundsätzlich davon aus, dass wirkstoffgleiche Arzneimittel untereinander hinreichend vergleichbar sind, um miteinander in einen wirksamen Preiswettbewerb einzutreten.

Durch die Zulassung eines Biosimilars werden Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel nachgewiesen. Die Arzneimittel sind damit grundsätzlich als vergleichbar einzustufen.

Zu den im Stellungnahmeverfahren aus dem EPAR zu Flixabi angeführten Aspekten:

- Hinsichtlich der Unterschiede im relativen Gehalt an C-terminalem Lysin kommt die EMA zu dem Ergebnis, dass dies nicht das pharmakokinetische Profil beeinflusst und keine klinischen Auswirkungen hat (EPAR S. 19). Es wird beschrieben, dass eine diesbezügliche Heterogenität bei IgG normal sei. Es bestehe nach Literaturangaben kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von C-terminalem Lysin und der biologischen Aktivität des Fc-Fragments des Moleküls. C-terminales Lysin werde darüber hinaus bei Eintritt in den Blutkreislauf abgespalten.
- Die geringen Unterschiede in der Glykosylierung haben ebenfalls keinen klinisch relevanten Einfluss: „*The Applicant has carried out a thorough investigation to support that these changes do not have any clinical relevant impact [...]*“ (EPAR S. 20). „*Overall the data presented support biosimilarity on quality grounds*“ (EPAR S. 21).
- Auch den geringen Unterschieden in der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern wird kein relevanter Einfluss beigemessen: „*Nevertheless the absolute difference in*

number of patients developing antibodies between the treatment arms is quite small. Importantly the significance of these differences appears to be limited as they did not have a marked impact on the PK comparability between studied treatments“ (EPAR S. 39).

Zu den aus dem EPAR zu Inflectra genannten Aspekten:

- Das numerisch höhere Auftreten von schweren Infektionen wird als wahrscheinlicher Zufallsbefund bewertet und weiter beobachtet: *„Based on a detailed analysis of these cases and further discussion by the Applicant about potentially impaired host defence, this difference is considered to be likely a chance finding. Serious infections, including TB will be closely monitored on a longer term and in larger set of population as part of registries as described in the RMP“*(EPAR S. 103).
- Dass nach erfolgter Zulassung gemäß Risiko-Management-Plan weitere Studiendaten vorgelegt werden müssen, stellt keine Besonderheit dar, die einer Festbetragsgruppenbildung entgegensteht. Auch wird dadurch die Wirkstoffgleichheit nicht in Frage gestellt. Im Übrigen waren auch bei der Zulassung von Remicade weitere Studiendaten erforderlich.

Zu den aus dem EPAR zu Remsima genannten Aspekten:

- Für Remsima gilt hinsichtlich der Forderungen weiterer Studiendaten im Risiko-Management-Plan dasselbe wie für Inflectra.

Insgesamt ist die EMA bei den Arzneimitteln Flixabi, Inflectra und Remsima zu dem Ergebnis gekommen, dass sie zum Referenzarzneimittel Remicade hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit keine relevanten Unterschiede aufweisen.

Es liegen keine Anhaltspunkte für therapierelevant unterschiedliche Bioverfügbarkeiten der von der Festbetragsgruppe umfassten Arzneimittel vor. Vielmehr sind den Fachinformationen der einbezogenen Präparate nahezu identische Angaben im Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften zu entnehmen:

„Einmalige intravenöse Infusionen von 1, 3, 5, 10 oder 20 mg/kg Infliximab führten zu einem dosisproportionalen Anstieg der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) sowie der Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC). Das Verteilungsvolumen im Steady State (mittleres V_d von 3,0 bis 4,1 Liter) war von der verabreichten Dosis unabhängig und deutete darauf hin, dass Infliximab hauptsächlich in das vaskuläre Kompartiment verteilt wird. Eine Zeitabhängigkeit der Pharmakokinetik wurde nicht beobachtet. [...]

Bei Einzeldosen von 3, 5 oder 10 mg/kg betragen die medianen Werte für C_{max} 77, 118 bzw. 277 Mikrogramm/ml. Die mediane terminale Halbwertszeit war bei diesen Dosen im Bereich von 8 bis 9,5 Tagen. [...]“

(Fachinformation Inflectra 100 mg, Stand 09/2016)

Daher ist keines der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Infliximab aufgrund einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar, so dass es zur Behandlung von Patientinnen und Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden könnte.

In dem im Stellungnahmeverfahren zitierten Positionspapier des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) wird ausgeführt, dass dem PEI bis dato keine Meldungen oder Hinweise vorlägen, dass die

Umstellung von Patienten von einer Therapie mit dem Infliximab-Referenzprodukt auf eine Therapie mit einem Biosimilarprodukt zu Sicherheitsproblemen geführt hätte. Nach derzeitigem Diskussionsstand im CHMP der EMA und seinen Arbeitsgruppen könnten Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung so eingesetzt werden wie Originatorprodukte auch.

Die Frage, inwieweit der Arzt in die Entscheidung, welches der Medikamente mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen/Risiko-Verhältnis verabreicht wird (Originator oder Biosimilarprodukt), einbezogen wird, d.h. ob automatisch eine Substitution in der Apotheke erfolgen darf oder nicht, wird durch die Festbetragsgruppenbildung nicht tangiert.

Mit einer Festbetragsgruppenbildung sind keine Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Die Austauschbarkeit ist ein Kriterium der Aut-idem-Regelung nach § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V und ist von der Festbetragsgruppenbildung zu differenzieren. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne der Aut-idem-Regelung beliebig bei einem Patienten austauschbar sind. Die Austauschbarkeit von Biosimilars und die in diesem Rahmen vereinbarten Rabattverträge folgen ausschließlich den Vorgaben des Rahmenvertrages über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V.

Die Prüfung, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann, erfolgt hingegen unabhängig von Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen. Im Rahmen der Festbetragsregelung werden Wirtschaftlichkeitsreserven auf der Gruppenebene und nicht produktspezifisch realisiert. Dabei dient die Festbetragsfestsetzung einer für die Versicherten allgemeinverbindlichen Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen. Rabattverträge sind demzufolge als weiteres Element zur Schöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven neben einer Festbetragsregelung möglich.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei Neubildung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am Datum 14. November 2017 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2017 die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Neubildung der Festbetragsgruppe beraten und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 07. August 2017 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Neubildung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2017 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	14.11.16	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	06.12.16	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX.
Unterausschuss Arzneimittel	07.03.17	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	11.07.17	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	19.07.17	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	07.08.17	Durchführung der mündlichen Anhörung und Auswertung
AG Nutzenbewertung	18.09.17	Beratung über Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	10.10.17	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	16.11.17	Beschlussfassung

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Festbetragsstufe 1

Festbetragsgruppe:

Infliximab

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
parenterale Darreichungsformen
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer
Infusionslösung *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Infiximab, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 80,9 (Basis 2015)
 Umsatz (in Mio. EURO): 269,2

Wirkstärke (w) Darreichungsform Packinggröße ----- Präparat				100 PULV				
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	1	2	3	4	5
INFLIXIMAB AAS MSD	0,01	0,01	100,00		1.883,62	2.826,18		
INFLIXIMAB ABACUS MSD	0,66	0,81	99,99		1.816,20	2.695,64	3.603,88	4.497,41
INFLIXIMAB ABACUS MUNDI	0,05	0,06	99,18			2.190,65	2.923,62	3.650,46
INFLIXIMAB ABACUS PFIZER	0,00	0,00	99,12			2.102,40	2.786,34	
INFLIXIMAB ACA MSD	0,13	0,17	99,12		1.832,14	2.751,39	3.644,92	4.544,69
INFLIXIMAB ACA MUNDI	0,00	0,00	98,95	750,40		2.196,62	2.947,46	
INFLIXIMAB ACA PFIZER		0,00	98,95	701,86		2.104,11	2.796,62	3.489,15
INFLIXIMAB AXICORP MSD	2,53	3,13	98,95	933,42	1.831,52	2.719,54	3.643,10	4.497,41
INFLIXIMAB AXICORP MUNDI	0,17	0,20	95,82	750,40	1.507,06	2.190,65	2.925,46	3.673,63
INFLIXIMAB AXICORP PFIZER	0,04	0,05	95,62	692,90	1.392,87	2.102,40	2.786,34	3.489,15
INFLIXIMAB BB MSD	0,02	0,02	95,57			2.450,01	3.529,99	
INFLIXIMAB BIOGEN		0,00	95,55	856,80				
INFLIXIMAB CANOMA MSD	0,03	0,03	95,55			2.719,54		
INFLIXIMAB CC MSD	0,37	0,46	95,51		1.832,11	2.719,52	3.605,72	4.499,94
INFLIXIMAB CC MUNDI		0,00	95,05	744,25		2.172,32	2.916,71	3.663,33
INFLIXIMAB CC PFIZER		0,00	95,05	692,90		2.081,04	2.764,29	3.453,74
INFLIXIMAB EMRA MSD	1,60	1,97	95,05		1.831,52	2.751,96	3.643,10	4.499,95
INFLIXIMAB EMRA MUNDI	0,03	0,04	93,08	757,45	1.507,06	2.239,77	2.972,52	3.734,42
INFLIXIMAB EURIM MSD	0,84	1,03	93,04		1.832,14	2.751,96	3.644,89	4.499,95
INFLIXIMAB EURIM MUNDI		0,00	92,01	743,02		2.215,14	2.972,52	
INFLIXIMAB EURIM PFIZER		0,00	92,01	702,16		2.104,11	2.796,62	3.489,15
INFLIXIMAB EUROPEAN MSD	0,03	0,03	92,01			2.496,47		
INFLIXIMAB EUROPEAN MUNDI		0,00	91,97	730,37		2.153,27	2.875,21	3.654,75
INFLIXIMAB EURORX MSD		0,00	91,97			2.771,96		
INFLIXIMAB HAEMATO MSD	0,64	0,79	91,97	931,64	1.832,14	2.719,54	3.673,14	4.591,69
INFLIXIMAB HAEMATO MUNDI	0,00	0,00	91,18	751,27	1.507,06	2.196,64	2.972,52	3.704,17
INFLIXIMAB HAEMATO PFIZER	0,00	0,00	91,18	702,17	1.392,87	2.104,11	2.796,63	3.489,21
INFLIXIMAB HVD MSD		0,00	91,17	952,69		2.826,67		
INFLIXIMAB INOPHA MSD	0,01	0,01	91,17	933,67	1.855,42	2.778,38		
INFLIXIMAB INOPHA MUNDI	0,00	0,00	91,17			2.256,23		
INFLIXIMAB KOHL MSD	1,95	2,41	91,16	943,29	1.866,46	2.779,04	3.691,56	4.604,10
INFLIXIMAB KOHL MUNDI	0,06	0,08	88,76	751,25	1.507,06	2.239,78	2.972,52	3.705,28
INFLIXIMAB KOHL PFIZER	0,02	0,03	88,68	702,30		2.104,90	2.796,88	3.489,21
INFLIXIMAB KRUGMANN MUNDI	0,01	0,01	88,65	757,61	1.519,76	2.258,83	2.997,94	3.737,04
INFLIXIMAB MEDICO MSD	0,31	0,38	88,64		1.832,14	2.719,54	3.606,95	4.543,38
INFLIXIMAB MEDICO MUNDI		0,00	88,26					3.734,42
INFLIXIMAB MILIN MSD	0,01	0,01	88,26		1.866,48	2.779,05	3.691,58	4.604,13
INFLIXIMAB MSD	59,57	73,62	88,25		1.904,37	2.827,92	3.751,43	4.674,97
INFLIXIMAB MUNDI	4,34	5,37	14,63	773,36	1.535,52	2.274,61	3.013,71	3.752,81
INFLIXIMAB ORI MSD	1,74	2,15	9,26	933,67	1.866,46	2.779,04	3.673,14	4.550,12
INFLIXIMAB ORI MUNDI	0,03	0,04	7,11	750,41	1.507,06	2.215,14	2.972,52	3.704,82
INFLIXIMAB ORI PFIZER	0,15	0,18	7,07	701,86		2.104,11	2.796,63	3.489,15
INFLIXIMAB PFIZER	5,52	6,82	6,89	718,07		2.120,94	2.813,54	3.506,19
INFLIXIMAB VERON MSD	0,06	0,07	0,07		1.719,54	2.550,40	3.381,42	4.212,45
Summen (Vo in Tsd.)	80,91			0,94	6,06	29,75	27,07	17,09
Anteilswerte (%)				1,16	7,49	36,77	33,46	21,12

Abkürzungen

Darreichungsformen

Kürzel Langform

PULV Pulver, Pulver für ein Konzentrat / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung