



**über die 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

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung	5
4. Verfahrensablauf	5
5. Anlage	7
6. Beschluss	9
7. Anhang	10
7.1 Prüfung nach §94 Absatz 1 SGB V	10
7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	11
B. Bewertungsverfahren	12
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	13
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	14
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	14
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)	14
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	14
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	14
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	15
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	16
3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)	18
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	43
D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	58

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Infliximab, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.) 80,9 (Basis 2015)
 Umsatz (in Mio. EURO) 269,2

Wirkstärke (w) Darreichungsform Packungsgröße 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			2.190,85	2.923,82	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	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	2.190,85	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		1.866,46	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

Kurzel

Langform

PULV

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

6. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Dezember 2017 (BAnz AT 04.01.2018 B6), wie folgt zu ändern:

I. 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“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Prüfung nach §94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 19. Dezember 2017
AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030 – 275838105

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. November 2017
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 17. November 2017 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 12. Januar 2018
BAnz AT 12.01.2018 B4
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1
nach § 35 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 17. November 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. November 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Dezember 2017 (BAnz AT 04.01.2018 B6), wie folgt zu ändern:

I.

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“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 17. November 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

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. denselben 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.

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Infliximab, Gruppe 1“ in Stufe 1 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 16.01.2017 B3).

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 14. Juli 2017 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in diesem Verfahren zur Festbetragsgruppenbildung „Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 ausnahmsweise alle pharmazeutischen Unternehmer, die von Festbetragsgruppenbildungen mit Biosimilars im Generellen betroffen sein können und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen, auch wenn diese kein Arzneimittel mit dem von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoff in Verkehr bringen. Da es sich in diesem Fall um die erste Festbetragsgruppenbildung handelt, die Biosimilars mit einem monoklonalen Antikörper in der Stufe 1 einschließt, wurde daher ausnahmsweise die Diskussion auch zu einer übergeordneten Auseinandersetzung mit generellen Fragestellungen im Zusammenhang mit der erstmaligen Festbetragsgruppenbildung dieser Art ermöglicht.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	13.02.2017
Aspen Germany GmbH	09.02.2017
Biogen GmbH	13.02.2017
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	13.02.2017
cell pharm GmbH / STADA Arzneimittel AG	13.02.2017
Lilly Deutschland GmbH	13.02.2017
Merz Pharmaceuticals GmbH	10.02.2017
MSD SHARP & DOHME GMBH	14.02.2017
Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG	13.02.2017

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma PFE GmbH	13.02.2017
Teva GmbH (einschl. ratiopharm und AbZ)	13.02.2017
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (B.A.H.)	13.02.2017
Pro Generika e.V.	07.02.2017

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
MSD SHARP & DOHME GmbH	Dr. Michael Busse Dr. Bernadette Pöllinger
Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG	Dr. Rainer Apfel Kilian Dambacher
Pfizer Pharma PFE GmbH	Dr. Christoph Mockenhaupt Sophia Zehrer
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H)	Rudolf Poß Wolfgang Reinert
Pro Generika e. V.	Inga Draeger Angela Reichel
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Corinna Lupp Angelika Maurer
Aspen Germany GmbH	Dr. Andreas Heinken Yvonne Bruchhausen
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Mareike Pierzina Julia Büttner
cell Pharm GmbH /STADA Arzneimittel AG	Patrick Schlebrowski
Lilly Deutschland GmbH	Prof. Beate Kretschmer Juliane Darowski
Merz Pharmaceuticals Deutschland GmbH	Martin Katzenmeyer

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD SHARP & DOHME GmbH Hr. Dr. Busse	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GmbH Fr. Dr. Pöllinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mundipharma GmbH & Co. KG Hr. Dr. Apfel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mundipharma GmbH & Co. KG Hr. Dambacher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer GmbH Hr. Dr. Mocken- haupt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer GmbH Fr. Zehrer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B.A.H. Hr. Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B.A.H. Hr. Reinert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pro Generika e. V. Fr. Draeger	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Pro Generika e. V. Fr. Reichel	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie GmbH & Co. KG Fr. Lupp	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie GmbH & Co. KG Fr. Maurer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Aspen Germany GmbH Hr. Dr. Heinken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Aspen Germany GmbH Fr. Bruchhausen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG Fr. Pierzina	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG Fr. Büttner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Cell Pharm GmbH STADA AG Hr. Schle- browski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutsch- land GmbH Fr. Prof. Kret- schmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutsch- land GmbH Fr. Darowski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merz GmbH Hr. Katzen- meyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

2. Einwand:

Keine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 – pharmazeutische Unterschiede, unterschiedliche Herstellungsprozesse und Ausgangsmaterialien

Biogen

[...] Biosimilars sind ähnlich, aber nicht generisch übereinstimmend. Unterschiedliche Ausgangsstoffe, Herstellungs- und Formulierungsvarianten Infliximab-haltiger Arzneimittel bedingen, dass eine Wirkstoffidentität nicht vorliegt. Damit ist eine Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1 nicht möglich. Kleinste Veränderungen im Herstellungsprozess und der Handhabung der Zelllinien können sich auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel auswirken. Zugleich sind unterschiedliche pharmazeutische Hilfsstoffe, Applikationssysteme und Lagerungsvorschriften zu beachten. Jede einzelne Charge eines biopharmazeutischen Produkts ist Resultat der prozessimmanenten Variabilität der Herstellung und daher zwangsläufig heterogen in den Grenzen der pharmazeutischen Spezifikationen der einzelnen Produkte. Aufgrund der Bedingungen von Zulassungsstudien der Biosimilars (Stichprobengröße, Studiendauer) ist keine absolute Sicherheit der Vergleichbarkeit von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit mit den anderen Infliximab-Präparaten gegeben.

Therapierelevante Unterschiede können trotz des Vorliegens der arzneimittelrechtlichen Zulassung bestehen. Langfristige Nutzenachweise nach der Verfahrensordnung des GBA stehen für Biosimilars noch aus. Demzufolge stimmt schon die Grundannahme des vorliegenden Festbetragsmodells nicht, nach der nur nachgewiesenermaßen wirkstoffgleiche Arzneimittel in einer Gruppe zusammengefasst werden.

Aufgrund der zentralen Bedeutung des Herstellungsprozesses für die biologische Aktivität gentechnisch hergestellter Arzneimittel wird bei Biopharmazeutika in der Regel der gesamte Produktionsprozess im Rahmen der Zulassung mitbewertet und gegebenenfalls mitgenehmigt. Bei chemischen Arzneimitteln hingegen wird lediglich das Endprodukt bewertet und zugelassen.

Obwohl **Flixabi** von der EMA als Biosimilar von Remicade angesehen worden ist, weist der Assessment Report¹ doch auch auf Unterscheide hin, die bei der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen sind.

So wird etwa unter der Rubrik **Biosimilarity des Assessment Reports**² Folgendes ausgeführt:

*„The **difference in relative contents** of C-terminal Lys was explained by the use of CHO cells as host cells instead of SP2/O cells, which are used for the reference product.“*

(Hervorhebung durch den Verfasser)

a) In Bezug auf die **chemischen, pharmazeutischen und biologischen Eigenschaften** von Flixabi wird Folgendes im Assessment Report³ ausgeführt:

*“**Minor differences** were observed in glycosylation pattern (%Afucose, %High Mannose, %charged variants). This is not unexpected given that different cell lines are used for Remicade and Flixabi. For %HMW level and binding to various Fcγ Receptors and subsequent biological function such as ADCC minor differences were observed as well.“*

¹ CHMP Assessment Report vom 1.4.2016; EMA/CHMP/272283/2016: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004020/WC500208358.pdf.

² CHMP Assessment Report vom 1.4.2016; EMA/CHMP/272283/2016, Seite 18.

³ CHMP Assessment Report vom 1.4.2016; EMA/CHMP/272283/2016, Seite 20.

(Hervorhebung durch den Verfasser)

In Bezug auf die **klinische Pharmakologie** wird im Assessment Report⁴ Folgendes ausgeführt:

*“There was a **difference of 9.5%** more ADA positive patients at day 71 and post dose assessment in the SB2 group compared to the EU sourced Remicade group. However, more ADA positive patients treated with EU sourced Remicade developed neutralising antibodies compared to SB2 treated patients (70% versus 56%).”*

(Hervorhebung durch den Verfasser)

b) Auch in Bezug auf andere von der Festbetragsgruppe betroffenen Arzneimittel (**Inflectra**) stellt der **Assessment Report** zum Teil bedeutende Unterschiede zu Remicade fest, die bei der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen sind:

*„A **numerical imbalance** in serious adverse events was observed in the RA pivotal trial CT-P13 3.1 with a higher incidence of serious infections, including active tuberculosis.”⁵*

*“From a quality/non-clinical perspective, **some differences** were observed between CT-P13 and Remicade.”⁶*

*“A **numerical imbalance** in patients with serious infections (16 vs. 10), including active tuberculosis, was observed with CT-P13 in comparison with Remicade.”⁷*

*“**Minor quality differences** are expected to be observed between a biosimilar and its reference product; they are **acceptable as long as** they do not impact efficacy and safety.”⁸*

(Hervorhebungen durch den Verfasser)

Für das Produkt Inflectra waren nach der Zulassung laut Risiko-Management-Plan weitere Studien erforderlich, um das langfristige Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zu bestätigen, was in der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen ist:

*„The CHMP concluded that the benefit/risk balance of Inflectra as a biosimilar product to Remicade is positive. **Several post-authorisation studies and registries**, as detailed in the risk management plan, **will provide further long-term efficacy data**, including in the treatment of inflammatory bowel diseases, **and further characterise the long-term safety profile of Inflectra.**”⁹*

(Hervorhebungen durch den Verfasser)

c) Auch für **Remsima** waren nach der Zulassung weitere Studien erforderlich. Insofern findet sich im **Assessment Report** die folgende, identische Aussage:

*„The CHMP concluded that the benefit/risk balance of Remsima as a biosimilar product to Remicade is positive. **Several post-authorisation studies and registries**, as detailed in the risk management plan, **will provide further long-term efficacy data**, including in the treatment of inflammatory bowel diseases, **and further characterise the long-term safety profile of Remsima.**”¹⁰*

(Hervorhebungen durch den Verfasser)

Bereits die **Tatsache, dass die im Risiko-Management-Plan vorgesehenen Maßnahmen zwischen einigen der Produkte unterschiedlich sind** (Remsima und Inflectra einerseits,

⁴ CHMP Assessment Report vom 1.4.2016; EMA/CHMP/272283/2016, Seite 39.

⁵ CHMP Assessment Report vom 27.6.2013, EMA/CHMP/589422/2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf, Seite 94.

⁶ CHMP Assessment Report vom 27.6.2013, EMA/CHMP/589422/2013, Seite 102.

⁷ CHMP Assessment Report vom 27.6.2013, EMA/CHMP/589422/2013, Seite 103.

⁸ CHMP Assessment Report vom 27.6.2013, EMA/CHMP/589422/2013, Seite 103.

⁹ CHMP Assessment Report vom 27.6.2013, EMA/CHMP/589422/2013, Seite 5.

¹⁰ CHMP Assessment Report vom 27.6.2013, EMA/CHMP/589317/2013, Seite 5.

Flixabi andererseits sowie Remicade) zeigt, dass eine **Wirkstoffidentität der von der Festbetragsgruppe betroffenen Arzneimittel nicht gegeben ist.**

TEVA

Bei der Gruppenbildung zu Infliximab, Gruppe 1 in Stufe 1 geht der Gemeinsame Bundesausschuss davon aus, dass es sich um Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen handelt und daher eine Aut-idem Substitution in der Apotheke möglich ist. Dem entgegen steht der Rahmenvertrag §4 (1) a), nach dem eine Austauschpflicht bei Biologicals nur besteht, wenn:

- sie mit Bezug auf das jeweilige Referenzarzneimittel zugelassen wurden
- sie sich in den Ausgangsstoffen und im Herstellungsprozess nicht unterscheiden
- sie in der Anlage 1 des Rahmenvertrages namentlich aufgeführt sind.

Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass diese Arzneimittel als nicht wirkstoffgleich gelten, sofern sie sich z.B. im Herstellungsprozess voneinander unterscheiden. Aufgrund der Zulassung besteht zwar eine große Ähnlichkeit zwischen verschiedenen Biosimilars, sie können sich allerdings in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden.[...]

Bezüglich des Herstellungsprozesses ist den Fachinformationen im Punkt 2 „Qualitative und Quantitative Zusammensetzung“ zu entnehmen, dass die Produkte mit dem Wirkstoff Infliximab aus unterschiedlichen Zellen gewonnen werden. In den im Anhang befindlichen Fachinformationen wird dargestellt, dass der monoklonale Antikörper entweder mittels rekombinanter DANN Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters oder murine Hybridomzellen hergestellt wird. Diese Unterschiede können zu einem differenten immunologischen Ansprechen führen. Dies schließt eine Gruppenbildung in Stufe 1 aus.

AbbVie

Bei Infliximab handelt es sich um Wirkstoffe aus monoklonalen Antikörpern, die eine deutlich höhere Komplexität aufweisen als beispielsweise Wachstumshormone.¹¹

Anders als Generika sind Biosimilars nicht chemisch-identische Kopien des Referenzpräparats. Biosimilars sind dem Original ähnlich, aber nicht mit ihm identisch. Sie unterscheiden sich unter anderem in den zur Herstellung verwendeten Zelllinien und verschiedenen Schritten des Herstellungsprozesses (<http://www.biologika-info.de/herstellungsprozess/>).

Bei Infliximab handelt es sich um einen chimären human-murinen monoklonalen IgG1-Antikörper gegen TNF- α , der mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Die Behandlung mit Infliximab steht mit Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeiten (anaphylaktischen Reaktionen) in Zusammenhang.¹² Je nach Hersteller werden unterschiedliche Zelllinien, wie z. B. Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) oder murine Hybridomzellen, für die Herstellung des Antikörpers verwendet.¹³

¹¹ Schellekens et al. Biosimilars monoclonal antibodies: the scientific basis for extrapolation. Expert Opin. Biol. Ther. / 15/11 (S1633-1646) /2015/

¹² Samsung Bioepis UK Limited. Fachinformation Flixabi 100 mg. Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 10.2016. (Stand der Abfrage: 09.02.2017, <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007371>)

¹³ Kellner H. Neue Entwicklungen bei den Biologika. Rheumaliga München 21.1.2015 (Stand der Abfrage: 13.02.2017, <http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&ved=0ahUKEwig-vKQvY3SAh-VmlcAKHUZxBesQFghDMAc&url=http%3A%2F%2Frheuma-liga-muenchen.de%2Fmedreihe-archiv%2FKellner-Biologika-20150121.pdf&usq=AFQjCNG-YLDICInhPeioOOvhp0tkrxz85A>)

Zudem weist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) darauf hin: „Aufgrund der [...] Gewinnung lassen sich diese Substanzen im Gegensatz zu den klassischen niedermolekularen synthetischen Arzneistoffen nicht allein durch ihre Molekülstruktur definieren, sondern werden darüber hinaus durch das Gewinnungsverfahren selbst charakterisiert.“¹⁴

Die Infliximab-Biosimilars unterliegen einer zusätzlichen Überwachung und sind daher in der Fachinformation mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Das BfArM erläutert dazu: „Unter zusätzlicher Überwachung stehen Arzneimittel in der Regel dann, wenn zu ihnen weniger Informationen als zu anderen Arzneimitteln zur Verfügung stehen. Gründe dafür können sein, dass das Mittel neu auf dem Markt ist oder nur unzureichende Daten zu seiner Langzeitanwendung vorliegen. Das schwarze Dreieck zeigt an, dass dieses Mittel noch strenger überwacht wird als andere Arzneimittel.“¹⁵ Wenn man jedoch davon ausginge, dass jedes Infliximab-Biosimilar und das Referenzpräparat derselbe Wirkstoff ist, ist es in dieser Konsequenz nicht nachvollziehbar, warum sie noch einmal besonders überwacht und gekennzeichnet werden müssten.

Lilly

[...] Das Originalarzneimittel und das entsprechende Biosimilar sind zwar in der Aminosäuresequenz vergleichbar, es können jedoch wegen der komplexen Natur von Biopharmazeutika und der aufwendigen Herstellungsverfahren dieser Arzneimittel Abweichungen möglich sein. Auf Grund der Komplexität der Herstellung von Biologika verabschiedete auch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) Regularien, welche speziell auf die von chemisch-synthetischen Arzneimitteln gravierend abweichenden Herstellungsbedingungen von Biologika abgestimmt sind. Für die Zulassung eines Biosimilars müssen deren Hersteller gemäß EMA-Leitlinien durch vergleichende analytische Untersuchungen belegen, dass sich das Biosimilar in seinen physiko-chemischen und biologischen Eigenschaften nicht grundlegend vom Referenzpräparat unterscheidet („similarity assessment“). Damit unterstreicht die EMA die besondere Bedeutung von Biosimilars und verlangt von Herstellern eine umfangreiche klinische Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit. Dieses Vorgehen unterscheidet sich deutlich von den Zulassungsanforderungen der Generika.

Bewertung:

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.

¹⁴ BfArM. Zulassung von Biosimilars (Stand der Abfrage: 08.02.2017, http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsarten/biosimilars/_node.html)

¹⁵ BfArM. Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung (Stand der Abfrage 09.02.2017, http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/AM_zusUeb/_node.html)

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. Demzufolge sind Aspekte, durch die auf der Ebene der Zusammenfassung verschiedener, pharmakologisch-therapeutisch bzw. therapeutisch vergleichbarer Wirkstoffe (Stufe 2 und 3) Unterschiede im therapeutischen Nutzen patentgeschützter Arzneimittel zur Ausnahme von der Gruppenbildung führen können, bei Festbetragsgruppen der Stufe 1 grundsätzlich nicht zu berücksichtigen. Eine Ausnahme von der Festbetragsgruppenbildung rechtfertigen allein therapiebedeutende Unterschiede in der Bioverfügbarkeit.

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

Zu den vom Stellungnehmer 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.

Unter Berücksichtigung der Regelungen im 4. Kapitel § 16 VerfO sieht der Gemeinsame Bundesausschuss die Voraussetzungen für die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 als erfüllt an. Therapierelevante Unterschiede in der Bioverfügbarkeit liegen nicht vor (s. Bewertung zu Einwand 2).

Zur Aut-idem-Substitution siehe Einwände 8 und 9.

Auch die Tatsache, dass die Infliximab-Biosimilars einer zusätzlichen Überwachung unterliegen und daher in der Fachinformation mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet sind, steht einer Festbetragsgruppenbildung nicht entgegen. Unter anderem unterliegen alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel einschließlich Biosimilars, die nach dem 1. Januar 2011 zugelassen wurden, einer zusätzlichen Überwachung. Diese Vorgaben beruhen auf EU-Rechtsvorschriften zur Pharmakovigilanz, die jedoch von den sozialrechtlichen Regelungen zur Festbetragsgruppenbildung gemäß § 35 SGB V abzugrenzen sind.

3. Einwand:

Berücksichtigung einer für die Therapie bedeutsamen unterschiedlichen Bioverfügbarkeit (§ 35 Abs. 1 Satz 2, 2. Halbsatz SGB V)

Biogen

Trotz identischer Wirkstoffe kann die galenische Zubereitung der einzelnen Präparate verschieden sein, was wiederum eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit der Arzneimittel zur Folge haben kann. Nach § 35 Abs. 1 Satz 2, 2. Halbsatz SGB V muss der GBA unterschiedliche Bioverfügbarkeiten der wirkstoffgleichen Arzneimittel berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind. In diesem Fall kann das Arzneimittel nicht in die Festbetragsgruppe eingeordnet werden.

Ein Arzneimittel ist wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Präparaten unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten dann für die Therapie bedeutsam, wenn es zur Behandlung von Versicherten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist. Damit ist für den GBA eine (therapeutisch) positiv abweichende Bioverfügbarkeit relevant. Aus diesen Gründen muss von einer Festbetragsgruppenbildung mit einem Biosimilar abgesehen werden, wenn es das biopharmazeutische Originalpräparat in Bezug auf die Bioverfügbarkeit nicht gleichwertig ersetzen kann¹⁶.

Auch insoweit sind die oben dargelegten Unterschiede vom GBA zu berücksichtigen und die in den Risiko-Management-Plänen vorgesehen Maßnahmen zu würdigen.

¹⁶ So auch: Dierks, „Ähnlich aber nicht gleich – Rechtliche Aspekte biotechnologischer Nachfolgepräparate“, in: NJOZ 2013, 1 (9).

Aspen / cell pharm / Merz

Den Fachinformationen ist zu entnehmen, dass die Ausgangsmaterialien der in der vorgesehenen FB-Gruppe Infliximab enthaltenen Arzneimittel unterschiedlich sind.

- Remicade monoklonaler Antikörper Maus
- Inflectra monoklonaler Antikörper Maus
- Remsima monoklonaler Antikörper Maus
- Flixabi monoklonaler Antikörper Hamster

Gerade bei einer Festbetragsgruppe für biologische Produkte ist vom G-BA mittels Studien vor einer FB-Gruppenbildung darzulegen, dass die für eine FB-Gruppe vorgesehenen Produkte in der Bioverfügbarkeit im Sinne des § 35 SGB V keine für die Therapie bedeutsamen Unterschiede aufweisen.

Bewertung:

Es liegen keine Anhaltspunkte für therapie relevant 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.

4. Einwand:

Bioverfügbarkeit - Anhörungsunterlagen

Aspen

Die im Rahmen der Anhörung zur Verfügung gestellten Unterlagen des G-BA enthalten keine Hinweise bzw. Belege zur Bioverfügbarkeit der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Infliximab.

Wenn der G-BA von der Annahme ausgeht, dass alle Arzneimittel mit dem Wirkstoff Infliximab eine gleiche oder ähnliche Bioverfügbarkeit wie das Originalarzneimittel im Sinne des § 35 SGB V haben, hat er dies in den Anhörungsunterlagen darzulegen.

Teil einer sachgerechten Verfahrensdurchführung ist, dass der G-BA in den Anhörungsunterlagen darlegt, auf Basis welcher Unterlagen er zu der Erkenntnis kommt, dass die Bioverfügbarkeit der in die FB-Gruppe Infliximab einbezogenen Arzneimittel für die Therapie nicht bedeutsam ist.

Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die Tragenden Gründe für die Gruppenbildung der Humaninsuline.[...]

Verwiesen wird auch auf die Tragenden Gründe zur Festbetragsgruppenbildung Somatropin vom 19. März 2009.

Bewertung:

Die dem Stellungnahmeverfahren zugrundeliegenden Anhörungsunterlagen hinsichtlich der beabsichtigten Neubildung der vorliegenden Festbetragsgruppe enthalten alle wesentlichen Informationen, um den Stellungnahmeberechtigten die Möglichkeit zur Stellungnahme einzuräumen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in den Tragenden Gründen zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 6. Dezember 2016 ausgeführt, dass alle von der Festbetragsgruppe „Infliximab, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel den Wirkstoff Infliximab enthalten, wobei – anhand eines Vergleiches der Fachinformationen – keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Aus den Fachinformationen ergeben sich keine Anhaltspunkte, dass Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen den Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Infliximab bestehen (siehe Bewertung zu Einwand 2). Die Stellungnehmer legen auch keine dieser Annahme entgegenstehenden Unterlagen vor.

5. Einwand:

Einschränkung von Therapiealternativen (§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V)

Biogen

Der GBA stellt in den Tragenden Gründen fest, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen auch bei Bestehen der Festbetragsfestsetzung weiterhin zur Verfügung stehen würden. Dies ist bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in Frage zu stellen, da der verordnende Arzt durch die Festbetragsgruppe geneigt sein könnte, alle Arzneimittel der Festbetragsgruppe gleich zu behandeln und hinsichtlich des einzelnen Patienten nicht mehr ausreichend zu definieren.

Auch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) hebt die Notwendigkeit der Differenzierung des Arztes im Kontext etwaig notwendiger Pharmakovigilanzaktivitäten hervor¹⁷:

“It should be recognized that, by definition, similar biological medicinal products are not generic medicinal products, since it could be expected that there may be subtle differences between similar biological medicinal products from different manufacturers or compared with reference products, which may not be fully apparent until greater experience in their use has been established. Therefore, in order to support pharmacovigilance monitoring, the specific medicinal product given to the patient should be clearly identified.”

¹⁷ CHMP/437/04, Guideline on similar biological products, so genannte ‘overarching guideline’:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.

Dem Arzt ist damit durch die Einordnung in die Festbetragsgruppe der Stufe 1 nicht mehr ersichtlich, ob und wie die oben beschriebenen und bekannten pharmakotherapeutischen Unterschiede eines Arzneimittels Berücksichtigung finden können. Die Festbetragsgruppenbildung durch den GBA suggeriert ihm mithin fälschlicherweise, dass alle Arzneimittel identisch seien, was zu einer Einschränkung von Therapiealternativen führen kann.

Im Ergebnis sind Festbetragsgruppen der Stufe 1 daher nur möglich für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel soweit sie die Voraussetzungen erfüllen, die für die automatische Substitution in der Apotheke nach § 129 SGB V gelten: bezugnehmende Zulassung, identische Ausgangsstoffe und identisches Herstellungsverfahren¹⁸. Ist dies in Bezug auf Infliximab nicht gewährleistet, da kein identisches Herstellungsverfahren vorliegt. Daher kommen nur Festbetragsgruppen der Stufe 2 in Betracht, da anderenfalls Therapiemöglichkeiten eingeschränkt werden, da der Patient nur ungern Aufzahlungen akzeptieren wird.

Es ist aktuell nach der Verfahrensordnung des GBA durchaus möglich, dass in Anwendung der bisherigen Verfahrenspraxis Biopharmazeutika und ihre Biosimilars in einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 zusammengefasst werden, ohne dass zuvor die pharmakologisch-therapeutische Gleichwertigkeit, die Nebenwirkungen oder andere therapierelevante Unterschiede, zum Beispiel bezüglich der Immunogenität, berücksichtigt wurden; ist das für den Patienten wegen der therapeutischen Unterschiede unverzichtbare Originalpräparat dann nur gegen Aufzahlung zu erhalten, ist darin eine nicht zulässige Beschränkung der therapeutischen Alternativen zu sehen¹⁸.

Ein weiterer Unterschied ist, dass sich in der Festbetragsgruppe Stufe 1 die Prüfung der therapeutischen Vergleichbarkeit auf die Bioverfügbarkeit beschränkt; die Verfahrensordnung gibt keine Möglichkeit, unterschiedliche Wirkungsweisen, Nebenwirkungen oder Risiken der Immunogenität der Biosimilars bei einer Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 zu berücksichtigen; die entsprechenden Vorgaben hierzu finden sich ausschließlich im „2. Titel“, der die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 regelt; dort werden die pharmakologische Vergleichbarkeit, die chemische Verwandtschaft und die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit geprüft¹⁸.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1 und 2.

Wie bereits ausgeführt sind gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V i. V. m. 4. Kapitel § 17 VerfO bei Festbetragsgruppen der Stufe 1 für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeiten zu berücksichtigen. Bei den von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Arzneimitteln bestehen keine Unterschiede in der Bioverfügbarkeit.

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.

¹⁸ Dierks: „Ähnlich aber nicht gleich – Rechtliche Aspekte biotechnologischer Nachfolgepräparate“, in: NJOZ 2013, 1 (10).

Hinsichtlich der zitierten EMA-Guideline ist anzumerken, dass es sich dabei um eine nicht mehr aktuelle Version handelt. Die gültige Version der Guideline¹⁹ aus dem Jahr 2014 enthält den vom Stellungnehmer zitierten Absatz nicht.

In der Guideline wird in Abschnitt 3.3 (Principles of establishing biosimilarity) auf den für das Zulassungsverfahren erforderlichen hohen Grad der Übereinstimmung zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel hingewiesen:

„The guiding principle of a biosimilar development programme is to establish similarity between the biosimilar and the reference product by the best possible means, ensuring that the previously proven safety and efficacy of the reference medicinal product also applies to the biosimilar.

A biosimilar should be highly similar to the reference medicinal product in physicochemical and biological terms. Any observed differences have to be duly justified with regard to their potential impact on safety and efficacy. [...]

If the biosimilar comparability exercise indicates that there are relevant differences between the intended biosimilar and the reference medicinal product making it unlikely that biosimilarity will eventually be established, a stand-alone development to support a full Marketing Authorisation Application should be considered instead.

The ultimate goal of the biosimilar comparability exercise is to exclude any relevant differences between the biosimilar and the reference medicinal product. Therefore, studies should be sensitive enough with regard to design, conduct, endpoints and/or population to detect such differences.“

Die EMA ist 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.

6. Einwand:

Keine ausreichende Evidenz für die Unbedenklichkeit eines nicht medizinisch begründeten Austausches

AbbVie

Bei einem Austausch des Präparates aus nicht medizinischen Gründen (dem sogenannten „Non-Medical Switch“) bei Patienten, die bereits stabil auf ein Biologikum eingestellt sind, kann nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die stabile Einstellung des Patienten gefährdet wird. Dies stellt eine unnötige Belastung und ein vermeidbares Risiko für den Patienten dar.

Solange also kein ausreichender evidenzbasierter Nachweis erbracht ist, dass es sicher und effizient ist, bei stabil eingestellten Patienten Infliximab-Biosimilars und das Infliximab-Original gegeneinander auszutauschen, sollte von einer Zusammenfassung von Infliximab-Produkten in der Festbetragsgruppe 1, Stufe 1 abgesehen werden.

Ein Festbetrag kann dazu führen, dass die Entscheidung, welches Produkt der Patient erhält, sich primär nach seiner persönlichen Zahlungsfähigkeit richtet und nicht danach, welche Therapieoption die bestmögliche medizinische Versorgung bietet.

Denn wenn nur ein Produkt mit seinem Preis über dem Festbetrag bleibt, könnte dies dazu führen, dass Patienten neben der gesetzlichen Zuzahlung eine Festbetragsaufzahlung leisten müssen, welche ihre persönliche Zahlungsfähigkeit überschreiten kann. Wenn dies zur Folge hat, dass ein Patient aus rein monetären und nicht medizinischen Gründen von einem auf das

¹⁹ CHMP/437/04 Rev 1, Guideline on similar biological medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

andere Präparat umgestellt wird, kann das zu einem medizinischen Risiko für den Patienten und nicht abschätzbaren Folgekosten für die Gesetzliche Krankenversicherung führen. Stattdessen sollte aber, wie laut Aussage des Deutschen Apotheken Portals die EMA empfiehlt, *„die Entscheidung, einen Patienten mit einem Referenzmedikament oder einem Biosimilar zu behandeln, im Ermessen des behandelnden Arztes“*²⁰ liegen. Auch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vertritt die Ansicht, *„dass die Therapieentscheidung des Arztes auf wissenschaftlichen Daten beruhen muss, insbesondere zur belegten hochgradigen Vergleichbarkeit eines Biosimilars zu seinem Originatorprodukt und der wissenschaftlichen Plausibilität aller in die Diskussion eingebrachten Daten.“*²¹ Bei einem in Kraft getretenen Festbetrag für Infliximab würden jedoch finanzielle Aspekte die Entscheidung des Arztes und des Patienten bestimmen, sodass der Patient eventuell nicht die für ihn bestmögliche medizinische Therapie erhält oder aus nicht-medizinischen Gründen auf ein anderes Produkt umgestellt wird, was gegen die Intention des Gesetzgebers sprechen würde, dass Festbeträge *„im allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten“* sollen.

Da derzeit keine allgemeinen Aussagen zur Unbedenklichkeit von Non-Medical Switch bei Biologika getroffen werden können, sollte insbesondere ein Therapiewechsel stets medizinisch begründet sein.²²

Mundipharma

[...] Das Prinzip der Interpolation und des Switches vom Originator auf das Biosimilar (Remsima®) ist zweifelsfrei belegt.

Dies ist jedoch noch nicht der Fall für das sogenannte Cross-Switching zwischen zwei Biosimilars, deren Äquivalenz unabhängig voneinander zum Originator gezeigt ist (SB2/CT-P13), da diese Äquivalenz immer nur zwischen Originator und Biosimilar in der Zulassung bewertet wird. Da beispielsweise die unterschiedliche Fucosylierung der Monoklonalen Antikörper MAKs zu unterschiedlichen Immunogenitäten (eventuell verbunden mit Wirkverlust) der Substanzen führen kann und bei SB2 höhere Immunogenität gegenüber dem Originator aufgetreten ist, müssen weitere klinische Erfahrungen nach der Zulassung (und die stringente Anwendung der Pharmakovigilanz) erst noch zeigen, inwieweit eine völlige Austauschbarkeit (interchangeability) der Infliximab Biosimilars gegeben ist.

[...]

Aus regulatorischer Sicht kann der Switch vom Originator auf das Biosimilar bedenkenlos erfolgen. Jedoch liegen keine Studien zur Interchangeability zwischen Biosimilars vor. Es sollte hier bedacht werden, dass sich Anti-Drug Antibodies (ADAs) üblicherweise nach 2 - 3 Behandlungszyklen ausbilden, daher kann und sollte aus Sicht der Pharmakovigilanz kein Switch aus nicht medizinischen Gründen innerhalb von 6 Monaten empfohlen werden.

Auch wenn die Austauschbarkeit kein originäres Kriterium für eine Festbetragsgruppenbildung ist, sollte in den Anhörungsunterlagen das Thema Cross-Switching zwischen zwei Biosimilars vom G-BA entsprechend aufgegriffen werden. Zum Beispiel wird in den Tragenden Gründen

²⁰ Deutsche Apotheker Zeitung: Biosimilars sind keine Generika (Stand der Abfrage: 08.02.2017, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-25-2008/biosimilars-sind-keine-generika>)

²¹ PEI: Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars (Stand der Abfrage: 08.02.2017 <http://www.pei.de/DE/Arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangeability-biosimilars-inhalt.html>)

²² DGRh. Biosimilar: Nachahmerprodukte auf dem Prüfstand (Stand der Abfrage 09.02.2017 http://dgrh-kongress.de/fileadmin/media/kongress/Pressekonferenz/3_PM_DGRH_Biosimilars_Lorenz_F.pdf)

zur Festbetragsgruppenbildung Somatropin, Gruppe 1, in Stufe 1 vom 19. März 2009 dies näher erläutert. Insofern sind die zum Stellungnahmeverfahren vorgelegten Unterlagen unvollständig, da das Thema Cross-Switching zwischen Biosimilars nicht aufgegriffen wird.

Dies ist insbesondere von Bedeutung, weil die Herstellung bei den verschiedenen Biosimilar-Anbietern unterschiedlich ist. Bei Remsima® erfolgt die Herstellung der chimären, human-murinen monoklonalen IgG1-Antikörper in einer murinen Hybridomzelle, wohingegen die Herstellung von Flixabi® in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters erfolgt.

Bewertung:

Siehe auch Bewertung zu Einwand 1.

Durch die Zulassung werden Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars im Vergleich zum Referenzarzneimittel nachgewiesen. Die Arzneimittel sind damit als vergleichbar einzustufen. Auch bei der Zulassung eines Generikums nach § 24b AMG wird die Bioäquivalenz nur im Hinblick auf das Referenzarzneimittel geprüft.

In dem vom Stellungnehmer zitierten Positionspapier des PEI wird ausgeführt, dass dem Paul Ehrlich-Institut 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 bei 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), liege jedoch nicht in der Zuständigkeit der nationalen oder europäischen Behörde, sondern sei eine Frage des nationalen Gesundheitssystems.

Mit einer Festbetragsgruppenbildung sind jedoch weder therapeutische Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert, noch werden durch eine Festbetragsgruppenbildung Regelungen hinsichtlich des Austausches wirkstoffgleicher Arzneimittel untereinander getroffen. Die Frage, ob und inwieweit ein sogenanntes Cross-Switching gegebenenfalls unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen möglich ist, ist somit kein Prüfkriterium der Festbetragsgruppenbildung auf der Ebene derselben Wirkstoffe (Stufe 1). Siehe auch Bewertung zu Einwand 8.

Ergänzend ist bezüglich des vom Stellungnehmer angeführten Aspekts der Immunogenität von SB2 (Anm.: bezieht sich auf Flixabi) darauf hinzuweisen, dass die EMA diesbezüglich keine relevanten Unterschiede festgestellt hat. So wird im EPAR zu Flixabi (S. 21) folgende Schlussfolgerung gezogen:

“The impact of the differences on the immunogenicity of Flixabi was discussed in depth by the applicant. A comprehensive reassessment of quality attributes with a similarity range and by the Min/Max approach, in the context of higher ADA incidence in Flixabi, was presented. From the results of the assessment, it was concluded that the differences in quality attributes discussed above (including differences observed in %Afucose level of Flixabi, FcγRIIb Binding, FcγRIIIa Binding, and %Charged glycan), are unlikely to induce higher ADA incidence in Flixabi treatment group. In addition, results from HMW analysis on other infliximab biosimilars and correlation with ADA incidence collected from literature showed that there is no evidence to support the association between the slight difference in HMW level and a higher ADA incidence in Flixabi. Results from an antibody array, performed to determine the combined effect of multiple quality attributes on the structural changes, showed that there were no differences in epitopes or antibody recognition sites between Flixabi and Remicade. Lastly, results from extractables and leachables studies showed that the impurities detected were not considered to be associated with immunogenicity.

Overall the data presented support biosimilarity on quality grounds.”

7. Einwand:

Austauschbarkeit – ärztliche Therapiefreiheit

BAH

Auch wenn eine Festbetragsgruppenbildung nicht automatisch eine Austauschbarkeit der betroffenen Arzneimittel impliziert, wird dies doch von den Marktteilnehmern so wahrgenommen. Für eine valide Regression mit sachgerechten Festbeträgen ist eine hochgradige Vergleichbarkeit der von einer Festbetragsgruppe umfassten Arzneimittel Voraussetzung, die einer Austauschbarkeit sehr nahekommt. Besonders für Ärzte ist diese Signalwirkung kritisch. Ihre Therapiehoheit darf nicht infrage gestellt werden. Es muss ihnen möglich sein, ihre therapeutische Erfahrung im Verordnungsprozess ungehindert umzusetzen. Maßnahmen, die die Therapiefreiheit auch potentiell einschränken, sind daher kritisch zu sehen. Daran ändert auch der gerade vom G-BA bei Festbetragsgruppenbildungen regelmäßig kommunizierte Umstand nichts, dass die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe nicht bedeute, dass diese Arzneimittel im Sinne der Aut-idem-Regelung beliebig austauschbar seien.

Bewertung:

Siehe vorherige Bewertungen.

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

8. Einwand:

Festbeträge Beliebigkeit in der Verordnung / Abgabe

Biogen

Im Festbetragsmarkt hat die ärztliche Verordnungsentscheidung an Wert verloren. Die Apotheke entscheidet über die konkrete Abgabe. Bei biologischen Arzneimitteln – Erstanbieterprodukten und Biosimilars – ist aber die ärztliche Entscheidung ein ganz wichtiger Bestandteil. Die Produkte sind eben nicht generisch, sondern biosimilar. Dem Arzt darf nicht suggeriert werden, dass er sich bei biologischen Arzneimitteln in die „Beliebigkeit der Verordnung“ bewegt. Genau dies suggerieren Festbeträge aber, in dem sie einen einheitlichen Erstattungspreis festsetzen. Originale und Biosimilars sind im Rahmen der Aut-Idem-Regelung in der Regel nicht austauschfähig. Daher sollte der Arzt das gewünschte Arzneimittel namentlich benennen und nicht nur den Wirkstoff verordnen, da dies eine unklare Verordnung darstellen und zu einer Nachprüfungspflicht des Apothekers nach § 17 Abs. 5 Apothekenbetriebsordnung (ApoBetrO) führen würde.

Bewertung:

Siehe vorherige Bewertungen.

Mit einer Festbetragsgruppenbildung sind keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl oder Substitution eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Insbesondere trifft die Festbetragsgruppenbildung auch keine Vorgaben zur Abgabe bzw. Substitution eines Fertigarzneimittels in der Apotheke.

9. Einwand:

Automatische Substitution unzulässig

AbbVie

Dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft folgend ist anders als bei Generika auch der automatische Austausch (Substitution) in der Apotheke bei biologischen Referenzarzneimitteln und deren Biosimilars nicht zulässig.

Nach § 129 Abs. 1 Nr. 1 SGB V hat der Austausch nur dann zu erfolgen, wenn ein Arzneimittel mit seiner Wirkstoffbezeichnung verordnet wird und die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ausgeschlossen ist. Bei der Substitution besteht folglich die Pflicht zum Austausch immer nur gegen ein wirkstoffgleiches Arzneimittel. Mit Hinblick auf § 24b Abs. 5 AMG gehen auch die Vertragspartner des Rahmenvertrages über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V – der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband e.V. – davon aus, dass ein wirkstoffgleiches Arzneimittel bei biologischen Arzneimitteln nur dann vorliegt, wenn es sich um Bioidenticals, also um Arzneimittel aus derselben Produktionslinie und mit denselben Ausgangsstoffen, handelt.²³

Der hier geltende Vorrang der Patientensicherheit sollte auch in der Bildung einer Festbetragsgruppe Anwendung finden.

Lilly

Auch der Rahmenvertrag zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband regelt, dass Originalpräparat und das Biosimilar nicht gegeneinander ausgetauscht werden können. Eine Ausnahme bilden Bioidenticals, die durch eine bezugnehmende Zulassung, gleiche Ausgangsstoffe und gleichen Herstellungsprozess charakterisiert sind. Sie sind in der Anlage 1 zum Rahmenvertrag gesondert aufgeführt. Das heißt, auch der GKV-Spitzenverband zusammen mit dem Deutschen Apothekerverband würdigen das Risiko eines nicht indizierten Arzneimittelwechsels, indem sie die freie Substitution von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln ausschließen.

In der Praxis soll maximal eine Neueinstellung auf Biosimilars vornehmlich bei therapienaiven Patienten oder bei Umstellung der Therapie nach Versagen einer Vortherapie erfolgen. Ein Austausch in der Apotheke bei Patienten in Dauermedikation ist problematisch, da strukturelle Unterschiede der Moleküle Immunreaktionen auslösen oder die Wirksamkeit beeinflussen können. Demnach liegt die Therapieentscheidung über das zu verabreichende Biopharmazeutikum beim Arzt und beruht auf medizinischen Aspekten und dem Wirtschaftlichkeitsgebot. Ferner sollte die Therapiewahl unter Einbeziehung des Patienten erfolgen. Therapiesicherheit und -wirksamkeit müssen im Vordergrund stehen.

Auch im Interesse der Patientensicherheit ist die klare und eindeutige Identifizierbarkeit des verordneten Produkts notwendig. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe darf nicht bedeuten, dass diese Arzneimittel im Sinne der Regelungen zur Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel (Aut idem) beliebig durch die Apotheke ausgetauscht werden können, um eine eindeutige Rückverfolgbarkeit bei Nebenwirkungsmeldungen zu gewährleisten.

²³ Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionelle Fassung vom 30. September 2016 (Stand der Abfrage: 08.02.2017,

<https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>)

MSD

Es sollte durch ausdrücklichen Hinweis das Fehlverständnis ausgeschlossen werden, die Einleitung einer Festbetragsgruppenbildung zu Infliximab lege nahe, die mit diesem Wirkstoff in Verkehr gebrachten Arzneimittel seien sämtlichst untereinander austauschbar oder gar ohne klare ärztliche Anordnung in der Apotheke substituierbar. Eine Substitution eines Biologikums durch sog. Biosimilars kommt auch schon gemäß Anlage 1 des Apotheken-Rahmenvertrages nach § 129 Absatz 2 SGB V nicht in Betracht. Nur die darin positiv zusammenhängend aufgeführten Biosimilars sind untereinander substituierbar. Sie sind den der Zulassung jeweils zugrundeliegenden biopharmazeutischen Originalpräparaten nach allgemeinem Verständnis nur ähnlich, aber nicht identisch. Ein solches Verständnis der Substituierbarkeit ist vom G-BA durch die Einleitung einer Festbetragsgruppenbildung sicher nicht intendiert, betrifft es doch einen medizinischen sowie rechtlich von den Parteien des Apotheken-Rahmenvertrages geregelten Sachverhalt. Dies bedarf der Klarstellung.

TEVA

Bei der Gruppenbildung zu Infliximab, Gruppe 1 in Stufe 1 geht der Gemeinsame Bundesausschuss davon aus, dass es sich um Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen handelt und daher eine Aut-idem Substitution in der Apotheke möglich ist. Dem entgegen steht der Rahmenvertrag §4 (1) a), nach dem eine Austauschpflicht bei Biologicals nur besteht, wenn:

- sie mit Bezug auf das jeweilige Referenzarzneimittel zugelassen wurden
- sie sich in den Ausgangsstoffen und im Herstellungsprozess nicht unterscheiden

sie in der Anlage 1 des Rahmenvertrages namentlich aufgeführt sind.

Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass diese Arzneimittel als nicht wirkstoffgleich gelten, sofern sie sich z.B. im Herstellungsprozess voneinander unterscheiden. Aufgrund der Zulassung besteht zwar eine große Ähnlichkeit zwischen verschiedenen Biosimilars, sie können sich allerdings in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden.

Bei der Austauschbarkeit von Bioidenticals bestehen innerhalb der in Anlage 1 definierten Gruppen keinerlei pharmazeutische Bedenken. [...] Wie der Tabelle in Anlage 1 des Rahmenvertrags §4 (1) a) zu entnehmen ist, ist eine Austauschbarkeit bei Infliximab nur bei den Produkten: Inflectra® und Remsima® möglich.

Bewertung:

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.

10. Einwand:

Austauschbarkeit – Aussagen der EMA

Aspen / cell pharm / Merz

Die EMA gibt in ihrem Fragen-Antwort-Katalog zu Biosimilars keinerlei Hinweise zur Austauschbarkeit von Biosimilars und deren Originalprodukten. [Fragen und Antworten zu Biosimilar-Arzneimittel (ähnliche biologische Arzneimittel) EMA/837805/2011]

Unter anderem ist hierzu dokumentiert:

„...Die Europäische Arzneimittel-Agentur prüft Biosimilar-Arzneimittel zu Zulassungszwecken. Die Prüfungen der Agentur umfassen keine Empfehlungen zu der Frage, ob ein Biosimilar-

Arzneimittel und sein Referenzarzneimittel austauschbar angewendet werden sollten. Für Fragen im Hinblick auf die Umstellung von einem biologischen Arzneimittel auf ein anderes sollten sich Patienten an ihren Arzt oder Apotheker wenden...“ Auch wenn die Austauschbarkeit kein singuläres Argument für die Einbeziehung in eine Festbetragsgruppe ist halten wir eine Festbetragsgruppeneingruppierung erst dann für möglich, wenn die Bioverfügbarkeit im Sinne des § 35 SGB V der Arzneimittel in der Festbetragsgruppe Infliximab geprüft und dokumentiert ist.

Bewertung:

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.

11. Einwand:

Neuartige Wirkweise bzw. therapeutische Verbesserung (§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V)

Biogen

Es ist anzumerken, dass zwischen den einzelnen von der Festbetragsgruppe betroffenen Arzneimitteln durchaus therapeutische Unterschiede in Bezug auf Nebenwirkungen existieren. So stellt der Assessment Report bei dem Arzneimittel Inflectra bedeutende Unterschiede zu Remicade fest, die bei der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen sind:

„A numerical imbalance in serious adverse events was observed in the RA pivotal trial CT-P13 3.1 with a higher incidence of serious infections, including active tuberculosis.“²⁴

Somit wäre im Detail zu prüfen, ob nicht durch die Unterschiede im Nebenwirkungsprofil einzelner von der Festbetragsfestsetzung betroffener Arzneimittel eine therapeutische Verbesserung zugunsten bestimmter Arzneimittel (vorliegend: Remicade) vorliegt.

Bewertung:

Siehe auch Bewertung zu Einwand 1.

Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen ist ein Kriterium für Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 und kann daher im vorliegenden Fall einer Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 nicht geltend gemacht werden.

Im Übrigen ergibt sich aus den Fachinformationen zu Remicade und den drei Biosimilars kein Anhaltspunkt für Unterschiede in den Nebenwirkungen. In allen Fachinformationen wird die Häufigkeit für virale Infektionen mit „sehr häufig“, für bakterielle mit „häufig“ und das Auftreten von Tuberkulose mit „gelegentlich“ angegeben. Weitere Infektionen werden mit der Häufigkeitsangabe „selten“ aufgeführt. Auch die näheren Ausführungen hinsichtlich des möglichen Auftretens von Infektionen und speziell einer Tuberkulose in Abschnitt 4.8 zu Nebenwirkungen unterscheiden sich nicht. Die diesbezüglichen Angaben in Abschnitt 4.4. zu Warnhinweisen sind ebenfalls identisch (Fachinformationen REMICADE® 100 mg, Stand 6/2016, Inflectra 100 mg, Stand 9/2016, Remsima® 100 mg, Stand 10/2016, Flixabi 100 mg, Stand 10/2016).

²⁴ CHMP Assessment Report vom 27.6.2013, EMA/CHMP/589422/2013: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf, Seite 94.

Von der EMA wird das numerisch höhere Auftreten von schweren Infektionen 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 zu Inflectra, S. 103).

12. Einwand:

Bezeichnung der Darreichungsformen

Merz

In Deutschland werden Arzneimittel mit dem Wirkstoff Infliximab stets in als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vertrieben. Die Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“, die der G-BA zusätzlich aufführt, hat keinen Anwendungsbereich. Nimmt der G-BA eine Darreichungsform in die Gruppendifinition auf, die noch kein im Markt befindliches Arzneimittel betrifft, bildet er eine Festbetragsgruppe, in die neue Arzneimittel, die in der Fachinformation die Formulierung „Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“, automatisch eingruppiert werden, obwohl diese Arzneimittel noch gar nicht existieren. Dies sollte korrigiert werden.

Bewertung:

Der Einwand ist zutreffend. Der Standard Term „Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“ wird gestrichen.

13. Einwand:

Die Festsetzung eines Festbetrags unterbindet Preiswettbewerb

AbbVie

Obwohl es bei dem obigen Verfahren zunächst um die Festbetragsgruppenbildung geht und der G-BA auch nicht für die Festsetzung des Festbetrags zuständig ist, sollten dennoch ökonomische Konsequenzen bereits bei der Festbetragsgruppenbildung beachtet werden. Nach § 35 Abs. 5 Satz 2 SGB V sollen Festbeträge „einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen“. Ein Preiswettbewerb findet derzeit durch Ausschreibungen der Krankenkassen statt. Ein Festbetrag würde diesen Wettbewerb unterbinden, da der Festbetrag per se den Status der Wirtschaftlichkeit für alle Produkte mit einem Preis auf der Höhe des Festbetrags mit sich bringt. Es ist davon auszugehen, dass bei Festsetzung eines Festbetrags eine Absenkung des Herstellerrabatts verrechnet wird und die potentiellen Einsparungen für die GKV nochmals geringer ausfallen. Die Erfahrungen mit ähnlichen Festbetragsgruppen (Insuline) bestätigen, dass durch die Festbeträge weiterer Preiswettbewerb unterbunden wird.

Aspen / cell pharm

[...] Ein Festbetragssystem in der Anfangsphase des Wettbewerbs hemmt sofort die freie Preisbildung und wird schnell zu einem Einheitspreis für die Originale und den Biosimilars führen. Der Wettbewerb über den Preis kommt zum Erliegen.

BAH

Die Bildung der Festbetragsgruppe findet zu einem frühen Zeitpunkt nach Eintritt biosimilarer Wettbewerber in den Markt statt. Die zukünftige Wettbewerbs- und Preisentwicklung kann zu diesem Zeitpunkt erst ansatzweise abgeschätzt werden.

Biogen

Eine Festbetragsfestsetzung ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt, in dem ein effektiver Wettbewerb noch nicht existiert, gesundheitspolitisch kontraproduktiv.

Der Markteintritt der ersten Infliximab-Biosimilars erfolgte im März 2015. Ende Dezember 2016 haben die Infliximab-Biosimilars Inflectra, Remsima und Flixabi einen GKV-Versorgungsanteil von 32% nach DDD erreicht; das Erstanbieterprodukt Remicade hat weiterhin einen Versorgungsanteil von 68%. Ein effektiver Wettbewerb hat sich mithin in der zukünftigen Festbetragsgruppe noch nicht entwickelt. Der bereits bestehende (geringe) Wettbewerb würde durch die Festbetragsfestsetzung geschwächt, da der Preiswettbewerb hierdurch ausgeschaltet würde. Voraussetzung für einen funktionierenden Wettbewerb bei biologischen Produkten ist jedoch, dass sich die Biosimilars unter anderem über ihren Preisvorteil im Markt etablieren können.

Biosimilars stellen eine wichtige Behandlungsoption dar und können einen wichtigen Beitrag zur nachhaltigen Finanzierbarkeit des deutschen Gesundheitswesens leisten.

Anders als im generikafähigen Markt entsteht Wettbewerb bei Biosimilars aufgrund der langen Entwicklungszeiten nicht unmittelbar mit dem Tag des Patentablaufs. So stehen bei Infliximab fast zwei Jahre nach Markteintritt des ersten Biosimilars erst insgesamt drei Biosimilars zur Verfügung. Das Festsetzen von Festbeträgen in einer so frühen Phase des Wettbewerbs birgt die Gefahr, den Biosimilars ihren Preisvorteil zu nehmen. Dies senkt die Bereitschaft anderer Unternehmen, in Entwicklung von Biosimilars zu investieren und diese im deutschen Markt einzuführen. Das Risiko für die Hersteller verschärft sich dadurch, dass Biosimilars in der Herstellung deutlich teurer und zeitaufwändiger sind als klassische Generika. Dies birgt die Gefahr einer Oligopolisierung und schlimmstenfalls kommt der Wettbewerb trotz Patentablaufs zum Erliegen, was jegliches Einsparpotential zunichtemacht. Bereits heute ist der Anteil von Biosimilars am Gesamtumsatz aller biologischen Arzneimittel in Deutschland denkbar gering und beträgt mit 186 Millionen Euro nur 3,2 %.

Boehringer Ingelheim

[...] Nach Markteintritt der ersten Infliximab-Biosimilars Remsima® und Inflectra® im Februar 2015 konnten Infliximab-Biosimilars erst nach 1,5 Jahren eine Marktdurchdringung von ca. 30 Prozent im niedergelassenen Bereich in Deutschland erreichen. In einigen Regionen Deutschlands sind es sogar deutlich unter 20 Prozent. Auch das ein Jahr später auf den Markt gekommene Etanercept-Biosimilar Benepali® erreichte im 3. Quartal 2016 in einigen Regionen erst weniger als 10 Prozent Marktdurchdringung.²⁵

Die Teilnehmer des Pharmadialogs haben nicht zuletzt aus dieser verhaltenen Entwicklung des Biosimilar-Marktes erkannt, dass es hier einer besonderen Unterstützung durch adäquate

²⁵ AG ProBiosimilars: Marktdaten November 2016 NVI (Insight Health); Daten beziehen sich auf Versorgungsanteile (nach DDD) von Infliximab-Biosimilars im 3. Quartal 2016; Lauertaxe

Rahmenbedingungen bedarf. So wurde vereinbart, den Biosimilars-Markt durch verstärkte Information zu Biosimilars zu fördern. Zudem wurden Steuerungsinstrumente wie Zielvereinbarungen, die auf die Marktdurchdringung von Biosimilars im Allgemeinen ausgerichtet sind, als mögliche Lösungsansätze angeführt.

Die Vertragspartner auf regionaler Ebene sollen prüfen, inwiefern solche Steuerungsinstrumente angewendet werden und wie diese im Einzelnen auszugestalten sind. Eine zentrale Regelung wie die geplante Bildung einer Festbetragsgruppe widerspricht diesem Ansatz.

Auch der GKV-Spitzenverband sieht einen funktionierenden Wettbewerb als wichtige Voraussetzung für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung. Eine Nivellierung der Preise von Biosimilars, als Folge der Festsetzung von Festbeträgen, ist jedoch nicht zielführend. Die Bildung einer Festbetragsgruppe steht darüber hinaus einem wünschenswerten Wettbewerb entgegen, da sie die Unterschiede nicht ausreichend berücksichtigen kann. Im Gegensatz zur Förderung des Wettbewerbs wird dadurch das Preisniveau vereinheitlicht. Dies zeigen die Erfahrungen mit Biosimilars, die in eine Festbetragsgruppe eingegliedert wurden. Die Preise der einzelnen Präparate haben sich angeglichen und es ist praktisch keine Differenzierung zum Referenzprodukt erkennbar. Bei Epoetinen lagen zum 1. Februar 2017 sowohl der Apothekenverkaufspreis des Referenzproduktes, Eprex®/Erypo® als auch der Apothekenverkaufspreis der Biosimilars Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Abseamed®, Retacrit® und Silapo® auf Festbetragsniveau oder weisen eine marginale Differenz von 0,01€ auf.²⁶

Steuerungsinstrumente, die lediglich auf eine Senkung oder die Vereinheitlichung des allgemeinen Preisniveaus abzielen und die Wirtschaftlichkeit von Biosimilars behindern, werden den besonderen Anforderungen von Biosimilars nicht gerecht. Praktisch alle gesetzlichen Krankenkassen schließen bereits jetzt mit den Anbietern von Biosimilars gezielte Verträge, die eine qualitativ hochwertige und wirtschaftliche Arzneimitteltherapie sicherstellen.

Die Bildung der Festbetragsgruppe für Infliximab ist daher nicht zielführend und bietet keine Vorteile für die Krankenkassen bzw. das Gesundheitssystem.

Mundipharma

[...] Aus medizinisch wissenschaftlicher wie auch aus betriebswirtschaftlicher Sicht liegen die Aufwendungen für die Zulassung eines Biosimilars bei weitem höher als für Generika. Dies ist begründet durch den äußerst aufwändigen Nachweis der Biosimilarität aufgrund der geforderten Gesamtheit der Daten, die klare Evidenz für die gleiche Wirksamkeit und Anwendbarkeit beispielsweise von Remsima® (CT-P13) gegenüber Remicade® generiert haben.

[...]

Biosimilars bilden einen wichtigen Beitrag zur Verfügbarkeit und Finanzierbarkeit dieser innovativen Arzneimittelklasse. Bereits im Pharmadialog haben sich die Dialogpartner unter Beteiligung der Bundesregierung für eine schnelle Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Biosimilars geeinigt. Bisher herrscht in Deutschland regional eine sehr heterogene Abdeckung mit Biosimilars.

Daher ist es erklärter Wille der Dialogpartner, die Rahmenbedingungen für eine nachhaltige und sichere Versorgung mit Biosimilars fortzuentwickeln, beispielsweise durch die jährliche Anpassung von Arzneimittelvereinbarungen zur regionalen Steuerung der Arzneimittelversorgung.

Eine verfrühte Bildung einer Festbetragsgruppe und die damit einhergehende Festsetzung der Festbeträge benachteiligt Biosimilars im erheblichen Maße. Durch die Angleichung der Preise

²⁶ Lauertaxe, Stand 01.02.2017 Hinweis: Apothekenverkaufspreis (AVP) der jeweiligen Präparate. Parallelimporteure wurden nicht berücksichtigt.

entfällt das Differenzierungsmerkmal für Biosimilars: der Preisvorteil. Die Bildung einer Festbetragsgruppe sollte daher erst erfolgen, wenn bundesweit ein ausgeglichenes Marktverhältnis zwischen Biosimilars und dem Originator erreicht wird.

Bereits in dem Gutachten „*Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie*“, verfasst im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, stellten die Fachexperten Ludwig, Schrappe, Wille et al. fest, dass der Markteintritt von Biosimilars nur erfolgreich sein kann, wenn „*Biosimilars über eine bestimmte Dauer nicht in Regelungen zur Bildung von Festbeträgen einbezogen werden*“.

Durch eine Festbetragsgruppenbildung und anschließende Bestimmung der Festbetragshöhe entfällt nicht nur der Anreiz zur Einführung weiterer Biosimilars in Deutschland, sondern wird auch den bereits verfügbaren Biosimilars die Marktattraktivität entzogen.

Damit profitieren Patienten zukünftig nicht mehr von der Auswahl unterschiedlicher Biopharmazeutika und das Gesundheitssystem von der kostengünstigeren Behandlung.

Pfizer

[...] Die Entwicklung und Vermarktung von Biosimilars führen zu signifikant höheren Markteintrittskosten als dies bei Generika der Fall ist.

Durch die Implementierung eines Festbetrags wird zum einen die Preiserosion systemisch beschleunigt und zum anderen resultiert hieraus in der Regel eine Gleichsetzung in der Bewertung der Wirtschaftlichkeit innerhalb einer Festbetragsgruppe. Die Biosimilar-Anbieter müssten zusätzliche Preissenkungen vornehmen, um sich weiterhin über Preisunterschiede zu differenzieren. Grundsätzlich hat diese Maßnahme eine Signalwirkung, die weder im Interesse des GKV-Systems, noch der Biosimilar-Anbieter sein kann. Sie steht in einem offensichtlichen Widerspruch zu den notwendigen Investitionen der Biosimilar-Anbieter.

Eine beschleunigte Erosion der Preise der aktuell vermarkteten Biosimilars kann mittel- bis langfristig dazu führen, dass international tätige Biosimilar-Anbieter den deutschen Markt in seiner Priorität herabstufen. Mit dem Ausblick, dass sowohl kurzfristig umsatzträchtige monoklonale Antikörper in der Onkologie (z.B. Trastuzumab) und der Autoimmunerkrankungen (z.B. Adalimumab) ihren Patentschutz verlieren und Wettbewerbsgegenstand von Biosimilars werden, als auch im Zeitraum nach 2020 biologische Wirkstoffe (z.B. Ranibizumab, Eculizumab, Denosumab), die bereits heute für Ausgaben des deutschen Gesundheitssystems von mehr als einer Milliarde Euro p.a. sorgen, ihren Patentschutz verlieren, sollte es ein gemeinsames Anliegen der Selbstverwaltung und der Biosimilar-Anbieter sein, einen nachhaltigen Wettbewerb in diesem Markt zu induzieren. Wir vertreten die Ansicht, dass Wettbewerb unter Biosimilar-Anbietern zur Adaption dieser Produkt-Klasse führt und folglich zu einer nachhaltigen Finanzierung der Versorgung mit den jeweiligen Wirkstoffen.²⁷

Pro Generika

[...] Anders als bei Generika entwickelt sich Wettbewerb bei Biosimilars aufgrund langer Entwicklungszeiten und hohem Investitionsbedarf nicht automatisch mit dem Tag des Patentablaufs. In den kommenden Jahren laufen eine Reihe sehr ausgabenrelevanter Moleküle in der Rheumatologie und Onkologie aus dem Patent. Obwohl von den oben genannten 5,89 Milliarden Euro 2,57 Milliarden Euro auf den biosimilarfähigen Markt entfallen, lag der Anteil der Biosimilars am Gesamtumsatz der Biopharmazeutika mit rund 186 Millionen Euro nur bei 3,2 Prozent (Quelle: Insight Health NVI-KT, Stand Dezember 2016).[...]

Voraussetzung für einen funktionierenden Wettbewerb bei biologischen Produkten ist jedoch, dass sich die Biosimilars über ihren Preisvorteil im Markt etablieren können. Ein Festbetragsystem - insbesondere in der frühen Phase des Wettbewerbs - nimmt den Biosimilars ihren Wettbewerbsvorteil.[...]

²⁷ Vgl. Anhang 12: Eigene Darstellung IMS 12/2016

Mit Stand Dezember 2016 haben die Infliximab-Biosimilars in der GKV erst einen Versorgungsanteil von 32 Prozent nach DDD erreicht. Der Versorgungsanteil des Erstanbieterproduktes „Remicade“ liegt somit nach über eineinhalb Jahren Wettbewerb immer noch bei 68 Prozent. Dabei schwanken die Versorgungsanteile regional sehr stark: In der KV Westfalen-Lippe wurden im Dezember 2016 zu 62 Prozent Biosimilars verordnet, in der KV Sachsen nur zu 17 Prozent.

[...]

Es lässt sich ein Vergleich zur Festbetragsgruppe der Insuline/Humaninsuline ziehen, die ein typisches Beispiel für die negativen Auswirkungen des Festbetragsystems auf den Wettbewerb sind. Seit 1995 gibt es Festbeträge für Insuline; der Preiswettbewerb ist ausgeschaltet, kein Generikahersteller konnte sich bisher in diesem patentfreien Markt etablieren.

Bewertung:

Das primäre Ziel von Festbeträgen liegt gerade darin, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Sie haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. Sie sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Im Verordnungsvolumen des Wirkstoffs Infliximab bestehen Wirtschaftlichkeitspotenziale, wie auch die Stellungnehmer mit Hinweis auf den verhältnismäßig geringen und regional stark schwankenden Gesamtumsatz der Biosimilars einräumen.

Die Prüfung, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann, erfolgt 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. Gemäß § 31 Abs. 2 Satz 3 SGB V sind derartige Vereinbarungen nur zulässig, wenn hierdurch Mehrkosten der Überschreitung des Festbetrages ausgeglichen werden sollen.

Im Übrigen bleibt unklar, welche Wirtschaftlichkeitsreserven derzeit durch bestehende Rabattverträge konkret erschlossen werden können und denen eine Festbetragsregelung per se entgegensteht. Vielmehr leistet eine Festbetragsgruppenbildung mit ihrem konkreten Zuschnitt einen eigenständigen Beitrag, eine wirtschaftliche Versorgung innerhalb der Festbetragsgruppe zu fördern.

14. Einwand:

Wirtschaftlichkeit von Festbeträgen/ Herstellerrabatt

Aspen / Merz / Pro Generika

Auch wenn bei einer Festbetragsgruppenbildung durch den G-BA die Wirtschaftlichkeitsaspekte eine untergeordnete Rolle spielen, sei doch darauf hingewiesen, dass bei Inkrafttreten eines Festbetrags für Infliximab für die betroffenen Produkte die Herstellerrabatte entfallen. Dieses muss bei der Bewertung des Einsparpotenzials durch eine Festbetragsanpassung berücksichtigt werden. Aus Wirtschaftlichkeitsperspektive ist somit diese Festbetragsgruppenbildung fraglich.

Biogen

Im Falle des Inkrafttretens eines Festbetrages entfallen die Herstellerrabatte, so dass der Festbetrag zu einem „Nullsummenspiel“ führen könnte und zugleich die ersten Anzeichen eines

Wettbewerbs ausschaltet. Von Bedeutung ist zudem, dass bei Infliximab ein hoher Anteil von Verschreibungen im Krankenhaus stattfindet und dem stationären Bereich zuzuordnen ist. Zudem ist der Anteil der Apothekenrezepturmittel angesichts der körpergewichtsabhängigen Dosierung hoch. In diesen Bereichen kann ein mögliches Einsparpotential der Festbeträge von vornherein nicht greifen, was die Zweckmäßigkeit der Festbetragsfestsetzung zusätzlich in Frage stellt.

cell pharm

Es wird dem Hersteller des immer noch den Markt dominierenden Erstprodukts Remicade (Marktanteil über 70 % incl. Importe) leicht möglich sein den Preis auf das zukünftige FB-Niveau abzusenken, da bei einer Festbetragsbestimmung der Herstellerrabatt entfällt. Für die GKV wird somit der Festbetrag zum Nullsummenspiel, die Marktdynamik aber wird auf Jahre ausgeschaltet.

Das in § 12 SGB V dargelegte Wirtschaftlichkeitsgebot würde bei einer Festbetragsgruppenbildung für Infliximab zum jetzigen Zeitpunkt vom G-BA bzw. GKV-SV unterlaufen. [...]

Bewertung:

Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppenbildung liegen im Gestaltungsspielraum des Gemeinsamen Bundesausschusses (BSG, Urt. v. 1.3.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 38). Dabei erachtet der Gemeinsame Bundesausschuss die Festbetragsgruppenbildung als Instrument insbesondere zur weitergehenden Förderung des Wettbewerbs zum jetzigen Zeitpunkt als sachangemessen.

Die Festsetzung der Festbeträge durch den GKV-Spitzenverband und deren Verhältnis zur Geltung des Herstellerrabatts ist hingegen weder Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens noch ein Kriterium der Festbetragsgruppenbildung.

15. Einwand:

Rabattverträge / regionale Vereinbarungen

BAH

Weiterhin stellt sich die Frage der Notwendigkeit von Festbeträgen im Hinblick auf die Gesamtheit verfügbarer Steuerungsinstrumente. Die Krankenkassen setzen in großem Stil Rabattverträge nach dem Open-House-Modell auch für Infliximab auf. Eine Recherche in TED, dem Elektronischen Amtsblatt der EU, zeigt zum jetzigen Zeitpunkt allein 20 aktuelle Bekanntmachungen zu Infliximab. Darin sind bereits laufende Verträge nicht eingeschlossen. Zudem schließen die Vertragspartner auf KV-Ebene zur Umsetzung der Wirtschaftlichkeitsprüfung bei Arzneimitteln nahezu flächendeckend Vereinbarungen auch zu Infliximab, die ein Mindestmaß an Verordnungen der Biosimilars sicherstellen sollen. Daher stellt sich die kritische Frage nach der Notwendigkeit eines Festbetrags, da bereits durch bundesweite wie lokale Instrumente eine Kostensteuerung erfolgt. Der BAH sieht daher die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung als nicht zielführend an.

Biogen

Die Festsetzung von Festbeträgen für Infliximab wäre - angesichts bestehender Rabattverträge und Verordnungsquoten - ein klassisches Beispiel für eine Doppel- und Mehrfachregulierung.

Über 90% aller in der GKV verordneten Infliximab-Arzneimittel sind bereits über Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V preisreduziert. Dazu kommen viele regionale

Selektivverträge unter Einbezug des verordnenden Arztes, sowie Verordnungsquoten auf regionaler Ebene, die gerade erst beginnen eine Wirkung zu zeigen. Alle diese Instrumente stellen in der Summe eine sich widersprechende Mehrfachregulierung dar.

Weiterhin spiegeln die Listenpreise nur einen Teil dessen wieder, was für Infliximab in der Gesetzlichen Krankenversicherung tatsächlich bezahlt wird.

In der Realität sind die Ausgaben der einzelnen Krankenkassen deutlich niedriger, da sehr viele Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V zwischen Anbietern und gesetzlichen Krankenkassen bestehen. Zwischen den Kosten auf der Ebene Apothekenverkaufspreises und den echten Nettoausgaben der Kassen dürfte ein großer Unterschied bestehen. Eine erzwungene Absenkung der Listenpreise wird die Bereitschaft der Firmen abschwächen, weiterhin an Rabattverträgen teilzunehmen, was im Ergebnis zu geringeren Einsparungen führen dürfte.

Lilly

Der TNF-Inhibitoren-Markt ist derzeit von einer großen Dynamik und viel Engagement der einzelnen Akteure geprägt. So gibt es neben dem Originalprodukt und den 3 Biosimilars auch 40 Reimporte (Datenbasis 2015). Preislich unterscheiden sich die Produkte marginal. Zusätzlich haben das Originalprodukt als auch die Biosimilars Rabattverträge mit einem Großteil der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) geschlossen. Auch die etablierten Reimporteure haben mit einem zunehmenden Kreis an Krankenkassen Rabattvereinbarungen getroffen.

REMICADE kommt auf eine Rabattvertragsabdeckung von 70,9% aller GKV-Patienten. Inflectra und Remsima erhalten 91,3% bzw. 82,5% der GKV-Versicherten rabattiert. Für das neuste Biosimilar Flixabi besteht bereits eine Vertragsabdeckung von 85,5% bei den GKV-Patienten. Die zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen geschlossenen Rabattverträge ermöglichen es durch ihren bilateralen Charakter Wirtschaftlichkeitsreserven zu heben. Da die Majorität der Verträge im sogenannten „Open-house“ Design abgeschlossen wurde, sind die Rabattkonditionen pro Produkt identisch. Zusätzlich entfällt gemäß §130a Abs. 1 SGB V der „Zwangsrabatt“ von 7%. D.h. auf Basis der geringen Preisunterschiede, den nahezu identischen Rabatten und dem Wegfall des Zwangsrabatts, ist davon auszugehen, dass über die Bildung der Festbeträge nahezu keine Wirtschaftlichkeitsreserven gehoben werden.

Pfizer

Durch die aktuellen Regulierungsmechanismen sind die Grundlagen für einen nachhaltigen Wettbewerb unter den Biosimilars gegeben. Neben den unterschiedlichen Listenpreisen der Infliximab-Wettbewerber sorgen Regulierungsinstrumente der einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen dafür, dass die Gesamtausgaben der GKV um mehr als 8% je 100mg Infliximab reduziert wurden. Zusätzlich werden Einsparungen im Rahmen der nach §130a (8) SGB V gewährten Rabatte generiert.

[...]

Die Firma Pfizer möchte die Organe der Selbstverwaltung dazu anregen, Möglichkeiten zur engeren Kooperation zwischen der GKV und den Biosimilar-Anbietern zu schaffen. Der zentrale Faktor für einen schnellen und breiten Einsatz von Biosimilars-Adaption ist die ärztliche Akzeptanz dieser Produktgruppe. Um diese zu erreichen bedarf es einer kontinuierlichen und fundierten Aufklärung der Ärzteschaft.

Pro Generika

Über 90 Prozent aller in der GKV verordneten Infliximab-Präparate sind bereits über Rabattverträge der Krankenkassen preisreguliert, Tendenz weiter steigend (Quelle: Insight Health NVI-KT, Stand Dezember 2016).[...]

Dabei bleiben die Listenpreisunterschiede in der Arztsoftware ersichtlich und über regionale Zielvereinbarungen für Biosimilars mit Information, Beratung der Vertragsärzte und der Ver-

einbarung von Mindestverordnungsanteilen können die Krankenkassen die finanziellen Vorteile der Biosimilars realisieren. Dieser Weg bietet den Vorteil - anders als das Festbetrags-system -, dass der Preisvorteil der Biosimilars nicht durch einen einheitlichen Festbetrag ausgehebelt wird.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 12.

16. Einwand:

Preiswettbewerb

cell pharm

Wie aus Anhörungsunterlagen deutlich wird haben die Importe einen hohen Marktanteil in der vorgesehenen Festbetragsgruppe. Bei hochpreisigen Produkten ist der Kostenvorteil durch Importe für die GKV aber gering.

Aus der vom G-BA erstellten Tabelle wird ersichtlich, dass die Importprodukte bei Infliximab gerade nicht den Preiswettbewerb fördern. Die Preise dieser Produkte liegen nur knapp unter dem Referenzarzneimittel.

Die Preisdynamik im Markt kommt ausschließlich über die Biosimilars. Importe lösen in Märkten mit biologischen Arzneimitteln keine Preisdynamik aus.

Die Vielzahl der Importprodukte bei Infliximab täuscht einen Wettbewerb vor, es handelt sich jedoch nur um einen Scheinwettbewerb.[...]

Bewertung:

Importpräparate werden in die Festbetragsgruppenbildung mit einbezogen, dabei besteht jedoch keine Voraussetzung dahingehend, dass ein Preiswettbewerb speziell durch Importpräparate ausgelöst wird.

Festbeträge sollen insgesamt Wirtschaftlichkeitsreserven ausschöpfen, einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. Sie sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten.

Die Festbetragsfestsetzung ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens, sondern schließt sich in einem weiteren Verfahrensschritt im Verantwortungsbereich des GKV-SV an.

17. Einwand:

IQWiG-Bewertung

Biogen

Die Ergebnisse des durch den GBA initiierten Bewertungsverfahrens des IQWiGs „Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis“²⁸ sollten mithin abgewartet werden, bevor mit der Festbetragsfestsetzung begonnen wird.

Bewertung:

Die Beauftragung des IQWiG zur Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung nicht entgegen.

Beauftragt wurde eine vergleichende Nutzenbewertung von entsprechend zugelassenen biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen (Biologicals) untereinander, die für das Behandlungsfeld der rheumatoiden Arthritis erfolgen soll. Es handelt sich damit um einen umfassenden Bewertungsauftrag, der von der vorliegenden Fragestellung einer Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 nur für den Wirkstoff Infliximab abzugrenzen ist.

Die in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Argumente wurden in ihren wesentlichen Aspekten bereits mit den schriftlichen Stellungnahmen bewertet.

²⁸ GBA, Beschluss vom 24.11.2016: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2759/>.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung
der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

hier: Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. August 2017
von 15.22 Uhr bis 16.11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Busse
Frau Dr. Pöllinger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Apfel
Herr Dambacher

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma PFE GmbH:**

Herr Dr. Mockenhaupt
Frau Zehrer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Lupp
Frau Maurer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Aspen Germany GmbH:**

Frau Bruchhausen
Herr Dr. Heinken

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Büttner
Frau Pierzina

Angemeldete Teilnehmer der Firma **cell Pharm GmbH/STADA Arzneimittel AG:**

Herr Schlebrowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Darowski
Frau Prof. Dr. Kretschmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merz Pharmaceuticals Deutschland GmbH:**

Herr Katzenmeyer

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H):**

Herr Poß
Herr Reinert

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Pro Generika e. V.:**

Frau Draeger
Frau Reichel

Beginn der Anhörung: 15.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Dieses Mal ist es kein 35a-Verfahren, sondern es geht um ein Stellungnahmeverfahren und die mündliche Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie, hier Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1.

Wir haben dieses Mal entgegen unseren sonstigen Gepflogenheiten den Kreis derjenigen, die an der heutigen Anhörung teilnehmen dürfen, etwas weiter gezogen. Wir haben also nicht nur diejenigen pharmazeutischen Unternehmen zur mündlichen Anhörung zugelassen, die jetzt eben in dieser Wirkstoffklasse Produkte haben, sondern haben das deshalb sehr weit gezogen, weil wir hier heute erstmals über eine Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1 diskutieren, in der es wirklich um die grundsätzliche Fragestellung geht, jetzt auch bei neueren Wirkstoffklassen, ob und in welchem Verhältnis Biosimilars dann in Festbetragsgruppen eingruppiert werden können, weshalb eigentlich all diejenigen, die sich in diesem Felde tummeln, mehr oder weniger von dieser Festbetragsgruppenbildung, sofern sie denn erfolgt, betroffen sind, weil hier eben Grundsätze festgelegt werden, die bei späteren Verfahren dann selbstverständlich in dieser Art und Weise auch beachtet werden. – Dies nur zur Erläuterung, weshalb nun der eine oder andere hier im Raume anwesend ist, der nicht unbedingt in diesem Felde jetzt unmittelbar tätig ist. Aber ich glaube, es ist ein Gebot der Fairness und ein Gebot des vernünftigen Umgehens miteinander, wenn man diesen Fall dann eben zum Anlass nimmt, das etwas breiter und grundsätzlicher zu diskutieren.

Weil das also eine grundsätzliche Fragestellung ist, haben wir auch eine ganze Reihe von Stellungnehmern. Stellungnehmer in diesem Verfahren sind AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Aspen Germany GmbH, Biogen GmbH, Boehringer Ingelheim, cell Pharm GmbH/Stada Arzneimittel AG, Lilly Deutschland, Merz Pharmaceuticals GmbH, MSD Sharp & Dohme, Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG, Pfizer Pharma PFE GmbH, Teva GmbH einschließlich ratiopharm und AbZ sowie der Bundesverband der Arzneimittelhersteller und Pro Generika. Wir haben zur heutigen Anhörung eine ganze Reihe von Teilnehmern, die gemeldet sind und die ich fürs Protokoll jetzt abfragen muss, teilweise für heute zum 422. Male. Aber wir müssen das halt jedes Mal machen.

Für MSD Sharp & Dohme GmbH müssten Herr Dr. Michael Busse und Frau Dr. Bernadette Pöllinger hier sein – jawohl –, für Mundipharma Herr Dr. Apfel und Herr Dambacher – ja –, für Pfizer Herr Dr. Mockenhaupt und Frau Zehrer – ja –, für den B.A.H. Herr Poß und Herr Reinert – da sind sie –, für Pro Generika Frau Draeger und Frau Reichel – ja –, für AbbVie Frau Lupp und Frau Maurer – ja –, für Aspen Herr Dr. Heinken – ja – und Frau Bruchhausen – sie ist auch da –, für Boehringer Frau Pierzina und Frau Büttner – ja –, für cell Pharm GmbH/Stada Herr Schlebrowski – jawohl –, für Lilly Frau Kretschmer – Sie hatten wir eben schon einmal begrüßt, seien Sie trotzdem noch einmal willkommen – und Frau Darowski – jawohl –, und für Merz müsste Herr Katzenmeyer hier sein – jawohl. – Sitzt da hinten noch jemand, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein, das ist nicht der Fall.

Dann folgt der übliche geschäftsleitende Hinweis, den ich heute jetzt hier zum fünften Male absondere: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen, Institution, entscheidendes Unternehmen und benutzen Sie das Mikrofon, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich will versuchen, nur ganz kurz einleitend zusammenzustellen, was an Einwänden von den Stellungnehmern vorgetragen worden ist. Das ist so das gesamte Portfolio, das sind dieselben Diskussionen, die vor Jahrzehnten geführt wurden, als es um die Frage ging, ob Generika mit Originalpräparaten austauschbar sind oder nicht. Diese Diskussion führen wir jetzt wieder, wobei wir hier zugegebenermaßen in einem etwas komplexeren Umfeld diskutieren; insofern will ich die Diskussion gar nicht verniedlichen. Aber vieles hat einen so an seine Jugendzeiten erinnert.

Es wird hier zum einen auf die unterschiedlichen Ausgangsstoffe, die Herstellungs- und Formulierungsvarianten abgehoben, die letztlich bedingen, dass keine Wirkstoffidentität vorliege und somit eine Festbetragsgruppe in Stufe 1 nicht gebildet werden könne. Zum anderen wird darauf hingewiesen, dass sich schon kleinste Veränderungen im Herstellungsprozess und in der Handhabung der Zelllinien auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel auswirken können. Das ist eine Diskussion, die auch schon geführt worden ist, als man insgesamt über die Frage von Biologicals und darüber debattiert hat, ob es hier eben überhaupt so etwas wie generische Ableger geben könne.

Dann wird darauf hingewiesen, dass die Assessment Reports der EMA auf Unterschiede hinweisen, die bei der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen seien. Weiter wird vorgetragen, dass gerade bei einer Festbetragsgruppe für biologische Produkte vom G-BA mittels Studien vor einer Festbetragsgruppenbildung darzulegen sei, dass die Produkte in der Bioverfügbarkeit keine für die Therapie bedeutsamen Unterschiede aufweisen. Das ist eine Frage, die wir aus Gründen der Beweislast dann auch noch einmal vertieft diskutieren sollten.

Ferner wird darauf hingewiesen, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden sollten und es bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln fraglich sei, ob das nicht deshalb geschehen könne, da der verordnende Arzt durch die Festbetragsgruppe geneigt sein könnte, alle Arzneimittel der Festbetragsgruppe gleich zu behandeln und hinsichtlich der einzelnen Patienten nicht mehr ausreichend zu differenzieren. – Das ist eigentlich das Wesen einer Festbetragsgruppe, ebenso daraus abgeleitete Rabattverträge, die an späterer Stelle auch noch einmal erwähnt werden.

Dann wird vorgetragen, dass in der Zulassung die Äquivalenz immer nur zwischen dem Originator und dem Biosimilar bewertet wird, nicht jedoch zwischen den Biosimilars und deshalb zwar möglicherweise eine Austauschbarkeit zwischen dem Originator und einem Biosimilar möglich wäre, aber nicht zwischen mehreren Biosimilars, die aber jeweils ihre Äquivalenz gegenüber dem Originalpräparat dann nachgewiesen haben. Das ist eine Diskussion, die wir vielleicht auch nachher noch einmal sehr charmant führen können.

Ferner wird vorgetragen, die Entscheidung, einen Patienten mit einem Referenzmedikament oder einem Biosimilar zu behandeln, sollte im Ermessen des behandelnden Arztes liegen. – Ja. Außerdem wird vorgetragen, der Preiswettbewerb finde derzeit durch Ausschreibungen der Krankenkassen statt; ein Festbetrag würde diesen Wettbewerb unterbinden. Den Aspekt, wie sich das wiederum mit dem eben vorgetragenen Einwand verträgt, dass die Austauschbarkeit von Biosimilars untereinander so nicht gegeben wäre, während es aber das prägende Merkmal von Rabattverträgen ist, dass es hier gelegentlich auch Änderungen gibt, sollten wir anschließend vielleicht auch noch vertieft diskutieren. – Sie merken, ich habe mich auf eine längere Anhörung eingestellt.

Zudem wird vorgetragen, dass ein Festbetragssystem in der Anfangsphase des Wettbewerbs sofort die freie Preisbildung hemme und schnell zu einem Einheitspreis für Originale und Biosimilars führen werde. Der Wettbewerb über den Preis komme zum Erliegen. – Das ist für mich eine neue Erkenntnis, die mit Festbetragsgruppen verbunden ist; das habe ich so noch nicht gehört, werde ich aber in meine zukünftigen Reden aufnehmen.

Dann wird vorgetragen, dass nach über eineinhalb Jahren Wettbewerb die Infliximab-Biosimilars in der GKV erst einen Versorgungsanteil von 32 Prozent erreicht hätten und über 90 Prozent aller in der GKV verordneten Infliximab-Arzneimittel bereits über Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V preisreduziert seien. – Das ist so im Wesentlichen das bunte Portfolio der Einwendungen, die erhoben worden sind.

Ich bitte jetzt um Wortmeldungen, um ergänzende Vorträge, um verstärkende Vorträge oder um Vortrag dessen, was möglicherweise von mir jetzt in dieser kursorischen Zusammenstellung nicht aufgeführt worden ist. – Wer möchte beginnen? – Keiner?

Frau Dr. Pöllinger (MSD): Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Professor Hecken, – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Moment! Das ist Frau Pöllinger. Von wem?

Frau Dr. Pöllinger (MSD): Von MSD Sharp & Dohme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Pöllinger.

Frau Dr. Pöllinger (MSD): Wir würden eigentlich eingangs gerne die zwei Punkte, die wir in der schriftlichen Stellungnahme vorgebracht haben, noch einmal einführen, auch, um das Gespräch zu eröffnen. Zum einen ist es uns natürlich wichtig, noch einmal klarzuziehen, dass die Substitutionsregelung in der Apotheke davon nicht betroffen ist. Das heißt, das Aut-idem-Kreuz und eine Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1 sind zwei völlig unterschiedliche Dinge. Ich denke, das ist natürlich den meisten absolut klar. Trotzdem ist es sehr hilfreich, das auch noch einmal klarzuziehen.

Der zweite Punkt, den wir gerne vortragen möchten, bezieht sich auf die konkrete Formulierung bei der Bildung der Festbetragsgruppe. Da ist neben der parenteralen Darreichungsform Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusion auch die Formulierung „Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“ aufgeführt. Letzteres ist ein bisschen schwierig zu verstehen, und zwar deshalb, weil wir gar keine solchen Präparate haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Das Zweite gucken wir uns noch einmal an. Das Erste ist selbstverständlich; das ist ganz klar. Da wir uns hier ja auch mit dem schönen Thema Substitutionsausschlussliste und sonstigen Dingen beschäftigen, ist das klar. Okay. – Weitere Vorträge, bitte! – Herr Dr. Mockenhaupt von Pfizer Pharma.

Herr Dr. Mockenhaupt (Pfizer): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, wie gewünscht, fasse ich mich kurz und werde auch keine Argumentation wiederholen. Wir stellen einfach noch einmal fest: Nach Humaninsulin, Epo und Somatotropin haben wir hier schon die vierte Festbetragsgruppe, die bei biologisch-technisch hergestellten Arzneimitteln gebildet wird. Eigentlich ist die Rolle eines Biosimilars aus unserer Sicht ja, Wettbewerb im Markt zu induzieren. Die EMA hat hohe regulatorische Anforderungen gestellt, und die Kosten

für die Zulassung eines Biosimilars betragen im Gegensatz zu Generika ungefähr 200 Millionen. Deswegen meinen wir, die Gruppenbildung zu einem so frühen Zeitpunkt hat eine grundsätzliche Bedeutung und gibt ein Signal für den gesamten Pharmamarkt, und dies nicht nur in Deutschland, sondern auch außerhalb; denn der Festbetrag ist ein Standardpreis, und wir glauben, dass sich der Wettbewerb und die Anzahl der Teilnehmer dadurch reduzieren werden, da viele Hersteller auch aus anderen Ländern überlegen werden, ob sie in Deutschland ein Biosimilar auf den Markt bringen werden.

Es gibt bereits eine Vielzahl von Rabattverträgen, es gibt Open-House-Verträge. Wir kommen aus einem AOK-Tender, der nicht verlängert wurde. Wir haben über Ersatzkassen, AOK und andere Kassen eine fast 100-prozentige Abdeckung mit Open House. Dies bedeutet Einsparungen für das System, die generiert werden. Wir haben auf regionaler Ebene in den KVen überwiegend Quoten, Neueinstellung, wir haben hohe Biosimilar-Quoten nicht nur in Westfalen-Lippe, sondern auch in Niedersachsen, was einfach zeigt: Der Wettbewerb richtet hier auch den Markt. Deswegen glauben wir einfach, es ist zu früh, zumal dann natürlich auch die 6 Prozent Herstellerrabatt wegfallen. Dann müsste man überlegen: Ist die Sache noch wirtschaftlich? Das werden Sie selbstverständlich durchgerechnet haben.

Von daher sagen wir einfach: strategisch und wirtschaftlich würden wir die Bildung einer Festbetragsgruppe zu Infliximab zum derzeitigen Zeitpunkt nicht gutheißen. – Ich danke für Ihr aufmerksames Zuhören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für mich ist weniger die Frage entscheidend, ob wir das durchgerechnet haben oder ob wir die Marktdurchdringung mit Biosimilars damit fördern oder nicht fördern, sondern die Frage, ob die Voraussetzungen der Bildung einer Festbetragsgruppe Gruppe 1 in Stufe 1 vorliegen, Ja oder Nein. Wenn sie vorliegen, dann kann man Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen anstellen, und dann kann man sich überlegen, in welcher Form der Markt hierdurch beeinflusst wird.

Aber die für mich spannende Frage – Sie haben zwar die Humaninsuline und andere Dinge angesprochen; aber hier geht es jetzt erstmals so richtig ans Eingemachte –, die entscheidende Frage, die ich gerne diskutieren würde, ist folgende: Kann ich zunächst einmal zwischen einem Originalpräparat und einem Biosimilar austauschen? Da gibt es eine relativ einhellige Meinung; darüber brauchen wir gar nicht zu diskutieren. Dazu habe ich seit drei Jahren meine Standardfolien, wozu ich Ihnen die PEI-Leier vorsingen kann, wo ich Ihnen vorsingen kann, was alle möglichen Regulatoren und auch Zulassungsbehörden dazu sagen, und dann kommt die Frage: Kann ich dann die daraus abgeleiteten, möglicherweise im Wettbewerb zueinander stehenden Biosimilars miteinander austauschen? Für mich mit meiner vielleicht etwas schlichten Logik lautet die Antwort: Wenn sie sich alle in ihrer Wirksamkeit und in ihrem Wirkmechanismus gegenüber dem gleichen Originalpräparat verglichen haben, dann ja. – Dies wird hier infrage gestellt. Das sind für mich die Fragen, die interessant sind, nicht die Frage: Was ergibt sich daraus an Wirtschaftlichkeit? Das ist eine Frage, die man dann an völlig anderer Stelle diskutieren muss: Was ist besser, sind es die Rabattverträge, oder ist es eine Festbetragsgruppe?

Deshalb hatten wir zu dieser Anhörung auch so breit eingeladen, weil das eben für mich die spannende Frage ist, wobei – ich habe es ja durch die etwas zynische Anmoderation schon zum Ausdruck gebracht – ich die eine oder andere Frage, die ich jetzt aufgeworfen habe, für sich selbst beantwortend halte. Aber sie ist ja im schriftlichen Stellungnahmeverfahren aufgeworfen worden, und deshalb würde ich eben, wenn Sie dazu die Argumentation noch einmal

vertiefend vortragen können, ganz gerne von Ihnen Folgendes erfahren: Wieso kann ich verschiedene Biosimilars, die in ihrer Bioäquivalenz gegenüber dem gleichen Originalpräparat dann eben eine abgeleitete Biosimilarzulassung bekommen haben, nicht austauschen, außer wenn der Doktor im Einzelfall sagt, ich will nicht, dass ausgetauscht wird? Wenn ich einen Patienten eingestellt habe, dann kann es in vielen Fällen selbstverständlich absolut tödlich sein, zu sagen, ich riskiere jetzt eine Organabstoßung, nur weil ich da 22 Cent oder 10.000 Euro oder was weiß ich weniger bezahle; aber das sind dann patientenindividuell zu treffende Entscheidungen.

Für mich stellt sich deshalb als entscheidende Frage: Welche zusätzliche Evidenz gibt es dafür – außer dass man im Einzelfall vorsichtig sein muss, weil wir hier nicht über Drops oder über eine Spalt-Tablette reden, womit ich nichts gegen Spalt-Tabletten sage, die ich wie alle anderen Produkte sehr schätze, die mir ebenfalls gelegentlich behilflich sind, die allgemeine Arbeitsfähigkeit wiederherzustellen –, dass wir sagen, sie sind zwar alle vom selben Mutterstamm abgeleitet und mit ihm verglichen worden, aber untereinander kann ich sie nicht austauschen? Dazu würde ich gerne etwas hören, also zu diesen medizinischen Dingen, nicht zu den Wirtschaftlichkeitserwägungen. – Wer möchte? – Niemand. – Bitte schön, Frau Draeger.

Frau Draeger (Pro Generika): Leider habe ich keine medizinischen Argumente für Sie mitgebracht; dennoch möchte ich gerne die Gelegenheit nutzen, mich für die Einladung zu bedanken und einige Argumente aus unserer schriftlichen Stellungnahme zu vertiefen –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Draeger (Pro Generika): – bzw. auch einige aktuelle Ergänzungen vorzunehmen. – Ein funktionierender Wettbewerb braucht eine Pluralität von Anbietern. Eine Voraussetzung dafür ist die Bereitschaft von Unternehmen, in einen Markt zu investieren. Daher bedarf es eines regulativen politischen Umfeldes, das den hohen Investitionskosten und den damit verbundenen Risiken Rechnung trägt sowie den Biosimilars und den Unternehmen, die diese auf den Markt bringen, auch eine faire Chance im Wettbewerb einräumt. Dazu müssen sich Biosimilars über ihren Preisvorteil etablieren können. Ein Festbetragssystem, insbesondere in der frühen Phase des Wettbewerbs, nimmt den Biosimilars ihren Wettbewerbsvorteil.

Es lässt sich ein Vergleich zur Festbetragsgruppe der Insuline ziehen, die ein typisches Beispiel für die negativen Auswirkungen des Festbetragssystems auf den Wettbewerb sind. Seit 1995 gibt es Festbeträge für Insulin. Der Preiswettbewerb ist ausgeschaltet. Kein Generikahersteller konnte sich bisher in diesem patentfreien Markt etablieren. Entsprechend empfohlen auch Dr. Gerd Glaeske, Professor Dr. Wolf-Dieter Ludwig und Professor Dr. Eberhard Wille in ihrem vom BMI in Auftrag gegebenen Gutachten bei ihren Ausführungen zu Biosimilars, auf die Eingruppierung von Biosimilars zu verzichten, solange kein robuster Wettbewerb zustande gekommen ist.

Diesen robusten Wettbewerb gibt es eben noch nicht. Der Markteintritt der ersten Infliximab-Biosimilars erfolgte im März 2015. Im Q1 2017, also in diesem Jahr, haben die Infliximab-Biosimilars zusammen einen GKV-Versorgungsanteil von 41 Prozent nach DDD erreicht. Das Erstanbieterprodukt hat weiterhin einen Versorgungsanteil von 59 Prozent. Das bedeutet, zwei Jahre nach Markteintritt des ersten Biosimilars stehen erst drei Biosimilars zur Verfügung. Das Festsetzen von Festbeträgen in einer so frühen Phase des Wettbewerbs birgt die Gefahr, den Biosimilars ihren Preisvorteil und somit ihre Möglichkeit, Versorgungsanteile hinzuzugewinnen, zu nehmen. Diese Aussicht senkt naturgemäß die Bereitschaft anderer Unternehmen,

generell in die Entwicklung von Biosimilars zu investieren und diese im deutschen Markt einzuführen. Dies birgt wiederum die Gefahr einer Oligopolisierung, und schlimmstenfalls kämen bei manchen Patentabläufen gar keine Biosimilars mehr auf den Markt, was jegliches Einsparpotenzial zunichte machte.

Hierzu möchten wir auch kurz aus dem aktuellen Gutachten „Regulierung und adäquate Preisbildung im Markt der Biosimilars“ von Professor Dr. Wasem zitieren:

Es ist zu diskutieren, ob die derzeit gegebene und zukünftig zu erwartende Anbietervielfalt in Biosimilarmärkten ausreichend ist, um einen funktionsfähigen Wettbewerb gewährleisten zu können. Hiervon hängt u. a. ab, wie groß das Potenzial eines Festbetragssystems zur Realisierung des Kostensenkungsziels ist. Ob sich eine Konstellation mit ausreichend vielen Wettbewerbern einstellt, wird wiederum nicht zuletzt davon abhängen, wie attraktiv der Markt insbesondere vor dem Hintergrund des herrschenden Preisniveaus und eventueller Erwartungen im Hinblick auf die abzusetzenden Mengen erscheint. Dabei wird von den Biosimilar-Herstellern auch in Betracht gezogen werden, ob die zum Einsatz kommenden Instrumente der Nachfragesteuerung im Hinblick auf eine die Investitionen des Markteintritts rechtfertigende Preisgestaltung kalkulierbar sind.

– Gerne lassen wir ihnen das Gutachten auch zur Ansicht hier; dann können Sie es noch einmal würdigen.

Festbeträge stehen einem funktionierenden Wettbewerb also potenziell entgegen. Hinzu kommt: Sie sind gar nicht notwendig, um Einsparungen zu erzielen. Die Krankenkassen regeln die Wirtschaftlichkeit der Infliximab-Biopharmazeutika bereits über Rabattverträge. Über 90 Prozent aller in der GKV verordneten Infliximab-Präparate sind über Rabattverträge der Krankenkassen preisreguliert, Tendenz steigend. Dabei bleiben die Listenpreisunterschiede in der Arztsoftware auch ersichtlich. Über regionale Zielvereinbarungen, die übrigens auch im Abschlussbericht des Pharmadialogs als zielführendes Instrument hervorgehoben wurden, mit Information und Beratung der Vertragsärzte sowie der Vereinbarung von Zielverordnungsanteilen können die Krankenkassen die finanziellen Vorteile der Biosimilars durchaus realisieren. Dieser Weg bietet anders als das Festbetragssystem den Vorteil, dass der Preisvorteil der Biosimilars nicht durch einen einheitlichen Festbetrag ausgehebelt wird.

Eine Nivellierung der Preise von Biosimilars als Folge der Festsetzung von Festbeträgen ist dagegen nicht zielführend. Im Gegensatz zur Förderung des Wettbewerbs wird dadurch das Preisniveau vereinheitlicht. Dies zeigt sich auch in der Erfahrung mit den Epoetinen, bei denen praktisch keine Differenzierung zum Referenzprodukt mehr erkennbar ist. Bei Epoetinen liegen sowohl der Apothekenverkaufspreis des Referenzproduktes als auch der Apothekenverkaufspreis der Biosimilars auf Festbetragsniveau oder weisen marginale Differenzen auf. Es sei auch darauf hingewiesen, dass bei Inkrafttreten eines Festbetrags für die betroffenen Produkte die Herstellerrabatte entfallen, was die aktuell überhaupt erzielbaren Einsparungen ganz erheblich schmälert; wir haben es natürlich auch einmal durchgerechnet.

In Betrachtung der vorliegenden Argumente erscheint die Bildung einer Festbetragsgruppe für Infliximab somit zum aktuellen Zeitpunkt nicht zielführend. Wir bitten daher das Gremium, die Sachgerechtigkeit dieser Gruppenbildung nochmals zu prüfen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lack, Sie haben eine Frage.

Herr Lack: Eine ganz konkrete Frage: Ab wann, bei wie vielen Mitbewerbern, ist aus Ihrer Sicht ein realer Wettbewerb denn tatsächlich gegeben? Sie sagen, es hat zwei Jahre gedauert,

dass drei Biosimilarhersteller oder drei Biosimilars auf dem Markt sind. Wie viele braucht man denn? Fünf, zehn? Wie lange sollte der G-BA aus Ihrer Sicht mit dem Einführen einer Festbetragsgruppe warten?

Eine zweite Frage, die sich gleich noch anschließt: Sie sagten, der Preiswettbewerb kann auch noch über die 130a-Absatz-8-Rabatte stattfinden. Sie sind jedoch gerade jetzt von den Biosimilarherstellern als Gegenargument vorgebracht worden, dass gerade sie den Preiswettbewerb behinderten; nun bringen Sie es aber als Argument gegen die Festbetragsregelung. Das ist für mich jetzt auch nicht so ganz klar; denn selbst unter dem Festbetrag könnten diese 130a-Absatz-8-Rabatte nach wie vor gewährt werden bzw. entsprechende Verträge abgeschlossen werden.

Frau Draeger (Pro Generika): Welche Anzahl von Wettbewerbern man als „robusten Wettbewerb“, wenn ich zitieren darf, bezeichnen würde, liegt natürlich im Auge des Betrachters. Ich würde es definitiv als eine Zahl größer drei sehen, Glaeske et al. sprechen in ihrem Gutachten zwar nicht von einer Wettbewerberzahl, aber immerhin von einem Versorgungsanteil, und zwar von über 50 Prozent, die mindestens gegeben sein sollten.

Zum zweiten Teil der Frage, bezogen auf die Rabattverträge: In der Tat sind wir keine Verfechter der Open-House-Verträge, die aber Status quo sind. Die normative Kraft des Faktischen sagt: Der Markt ist über diese Rabattverträge reguliert, und die Einsparungen werden erzielt. Insofern halte ich es durchaus für ein valides Argument, dass man dem nicht noch die Festbeträge darüber stellen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will jetzt hier gar nicht in eine Diskussion über die Wirtschaftlichkeit sowie darüber eintreten, wann ein Effekt robust ist. Aber das eine schließt das andere nicht aus, um das einmal ganz klar zu sagen. Das, was heute in einer Vielzahl von 130er-Verträgen ist, kann ich mit der Festbetragsgruppe möglicherweise in einem Schlag kriegen, wenn ich es kriege.

Die Frage, hinsichtlich derer ich der Diskussion intellektuell nicht mehr folgen kann, bezieht sich auf Folgendes: Wir haben drei Biosimilars, und wir haben ein Originalpräparat. Wir haben eine relativ niedrige Marktdurchdringung der Biosimilars, die auch alle noch auf einem relativ hohen Preisniveau operieren. Wenn ich jetzt da eine Festbetragsgruppe bilde, wieso wird es dann, wenn die drei, die jetzt in diese Festbetragsgruppe hineinkommen, die mit einem relativ niedrigen Verordnungsanteil als relativ hochpreisige Produkte eben dort eingepreist werden, ab diesem Tag für alle anderen absolut unattraktiv, in diesem Bereich in irgendeiner Form auch nur noch schöpferisch-kreativ tätig zu sein? Das würde ja erst dann gegeben sein, wenn man irgendwann bei diesem robusten Markt wäre, so 90 Prozent, und jeder mit dem Messer zwischen den Zähnen gegen jeden vorginge, wobei man – darüber brauchen wir gar nicht zu diskutieren – hierbei selbstverständlich ganz andere Zulassungskosten hat, bevor man mit einem solchen Biosimilar in den Markt geht. Deshalb sprechen wir auch nicht über 17 Cent Tagestherapiekosten, sondern wir sprechen über ein ganz anderes Niveau, das über die 130er-Verträge dann möglicherweise eben genauso angekratzt wird.

Daher ist diese Debatte über die Robustheit des Wettbewerbes und darüber, ob das jetzt irgendwie den Wettbewerb im Keim erstickt, für mich eine Diskussion, die sich – zugegebenermaßen bin ich kein Naturwissenschaftler; ich habe nur Jura studiert, weil ich nicht rechnen konnte – mir so nicht unbedingt erschließt, ebenso, wieso jetzt hier der Rabattvertrag als Alternative zur Festbetragsgruppe als Argument gebracht wird, obwohl an anderer Stelle gesagt

wird, damit wird uns der letzte Tropfen Blut herausgepresst. Ich sehe da also nicht, wieso das eine schädlich und das andere dann eben segensreich für die Versicherten und für Sonstiges sein sollte.

Aber selbstverständlich werden wir das alles zu prüfen, zu wägen und zu Gott weiß was haben, sämtliche Gutachten und auch die Ergebnisse des Pharmadialogs. Da haben wir ja alle mitdiskutiert. Da haben wir ja tagelang herumgesessen, und wir freuen uns auch schön über das Heftchen, was da am Ende herausgekommen ist. Da ist natürlich gesagt worden: Wir wollen eine regionale Mengenvereinbarung haben. – Klar. Das kann man auch mit einer Festbetragsgruppe machen. Wenn ich die Arzneimittel in eine Festbetragsgruppe hineingeknallt habe und denen sage, so, ich will jetzt nicht den Wirkstoff A, B oder C, sondern will eben, dass der Festbetragsgruppenanteil eine Höhe von X oder Y hat, dann wird der entsprechende Vertragsarzt sich auch daran orientieren. Deshalb sehe ich keinen Widerspruch zum Pharmadialog. Wenn der Wasem jetzt sagt, ja, das muss noch ein robuster Effekt sein, dann ist immer die Frage, was ich als robust beurteile. Aber ich glaube, eine Festbetragsgruppe kann hier dazu führen, dass man eher schneller höhere Verordnungsanteile für die Festbetragsgruppen-Arzneimittel bekommt, als es eben bei dem Spiel, das wir im Augenblick haben, eintreten würde. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Mockenhaupt, der sich gemeldet hat. – Bitte schön.

Herr Dr. Mockenhaupt (Pfizer): Ich möchte noch einmal kurz etwas zu dem Thema Rabattverträge sagen. Zum Festbetragssystem brauche ich nichts zu erzählen. Herr Kaesbach, den Sie alle kennen, hat einmal gesagt: Ich mache lieber einen Festbetrag als einen Rabattvertrag, weil es gerechter ist; das ist die alte Welt. Das war auch einmal so. Momentan haben wir im Endeffekt ein Zusammenspiel zwischen Rabattverträgen und Festbeträgen. Das heißt, wir haben eine doppelte Regulierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar.

Herr Dr. Mockenhaupt (Pfizer): Das ist eigentlich das Argument, das ich noch einmal stressen möchte. Durch die Rabattverträge haben Sie einen induzierten Wettbewerb. Wir sahen ja auch, dass wir im Jahre 2015, als Infliximab und sein Bioidentical Remsima von Mundipharma in den Markt kamen, wahrlich Beharrlichkeiten seitens der Ärzte dagegen hatten, überhaupt Biosimilars einzusetzen. Wir sind auch gut mit dem Original so gefahren, und das braucht eine gewisse Zeit. Das haben wir in 2016 erreicht, und wir sehen ja steigende Quoten.

Auch meines Erachtens wäre es eigentlich der bessere Weg, dem Wettbewerb einfach noch ein bisschen mehr Zeit zu geben und die Einsparung nicht über den Festbetrag, sondern über das Rabattsystem zu generieren. Natürlich können Sie irgendwann eine Festbetragsgruppe bilden; das ist Ihnen völlig unbenommen. Wir sagen hier einfach: Wir haben doppelte Regulierung; wir haben Rabattverträge, und wir haben Festbeträge. Das ist meines Erachtens ein Hindernis für andere, die den deutschen Markt noch nicht verstehen. Wenn Sie einem anderen Unternehmer, der aus einer anderen Welt kommt, einen Festbetrag rechnen, dann sagt der im Prinzip: Das ist der maximal zulasten der GKV erstattbare Preis. Das heißt im Endeffekt: Der Preis ist unten.

Ich sage es noch einmal: Wir reden hier über Biosimilars, wir reden hier nicht über Generika. Es ist einfach ein Unterschied. Es braucht auch Zeit in den Köpfen der Ärzte, sich an die Verordnung eines Biosimilars zu wagen und erste Erfahrungen damit zu machen. Das hat man in 2016 getan. Ich bin mir sicher, Sie sehen auch die steigenden Zahlen.

Zur Berechnung: Wenn Sie mit den 2016er-Daten eine Simulation machen, dann sehen Sie, dass Sie auf den Preis der günstigsten Biosimilars kommen, die einen Preisabstand zum Originator von ungefähr 30 Prozent haben. Dann rechnen Sie minus 6 Prozent Herstellerrabatt; zusätzlich kommen noch die ganzen Rabatte, die Sie an Krankenkassen zahlen müssen, weil Sie sonst kein Wirtschaftlichkeitskennzeichen haben. Von daher sage ich einfach: Sie können es machen; die Voraussetzungen sind wahrscheinlich da. Aber ist es wirklich strategisch und wirtschaftlich sinnvoll, oder warten Sie noch ein bisschen und gucken, ob noch mehr Wettbewerber in den Markt kommen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke dafür, dass wir es machen können. Wenn wir davon überzeugt wären, dass wir es nicht machen können, wären wir nicht in das Stellungnahmeverfahren gegangen. Wir sind also durchaus davon überzeugt, dass rechtlich die Voraussetzungen vorliegen, und wir sind auch davon überzeugt, dass das ökonomisch zielführend ist; aber das liegt ja im Auge des jeweiligen Betrachters. – Jetzt habe ich Herrn Dambacher. – Bitte schön.

Herr Dambacher (Mundipharma): Ich war jetzt eingangs etwas überrascht über die Diskussion Aut-idem und Festbetrag, denn wir reden hier durchaus über zwei unterschiedliche Regularien. Wir sind jetzt zur Festbetragsgruppenbildung Infliximab eingeladen worden, wie eingangs bereits erläutert wurde. Es geht hier nicht um die Austauschbarkeit, also nicht um die Aut-idem-Regelung. Ich möchte aber an der Stelle gerne noch – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, nur dies: Der Begriff Aut-idem war zum ersten Mal von einem Stellungnehmer in den Mund genommen worden, und ich habe nur repliziert,

(Herr Dambacher [Mundipharma]: Okay, gut!)

dass ich hinreichend über die gesetzlichen Voraussetzungen der Aut-idem-Regelung informiert bin, weil wir hier auch normsetzend tätig sind und Substitutionsausschlusslisten einerseits und Aut-idem-Regelungen andererseits machen. – Nur, damit das korrekt protokolliert ist.

(Herr Dambacher [Mundipharma]: Okay, gut!)

Also, insofern brauchen Sie mich nicht über Klippschule zu belehren.

(Herr Dambacher [Mundipharma]: Nein, nein!)

– Sie dürfen fortfahren; danke.

Herr Dambacher (Mundipharma): Nein, nein, das war gar nicht meine Absicht. Das wollte ich auch nicht. Ich wollte lediglich an dieser Stelle gern noch zwei Punkte einbringen. Erstens geht es um den Herstellungsprozess der in der Festbetragsgruppe Infliximab betroffenen Wirkstoffe, weil da ein immenser Unterschied liegt. Beispielsweise wird Flixabi aus den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt, wohingegen Remicade aus den murinen Hybridzellen hergestellt wird, was ja dann schon einen erheblichen Unterschied darstellt.

Mein zweiter Punkt, den ich gern noch ausführen möchte, ist das bereits beim IQWiG gestartete Verfahren zur Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung von rheumatoider Arthritis. Zumindest liegen uns bis dato keine Ergebnisse vor, wie das IQWiG da die aktuellen Analysen vornimmt. Daher wäre es zielführend, wenn wir das Festbetragsverfahren zur Gruppenbildung jetzt an dieser Stelle pausieren ließen, sodass man

erst dann, wenn der Abschlussbericht des IQWiG vorliegt, mit der Wiederaufnahme der mündlichen Anhörung beginnt, weil man dann auch eine noch fundiertere wissenschaftliche Basis hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal etwas auf die Grundlagen dieser Kritik zurückgehen. Dazu ist bis jetzt noch nicht so viel gesagt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber gerade hatten wir den Unterschied Hamster oder murin.

Frau Dr. Müller: Darauf wollte ich jetzt gerade eingehen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sonst hätte ich es gemacht.

Frau Dr. Müller: – weil Sie das erste Mal etwas dazu gesagt haben, wo Sie den Unterschied sehen. Nun geht es ja darum, in welchen Zellen – – Also, murin ist Maus, Hamster sind ja relativ nah verwandt.

Jetzt ist meine Frage: Wo sehen Sie vor dem Hintergrund, dass ja eine Zulassung erteilt worden ist – egal, ob das nun im Endeffekt in der Hamster- oder in der Mauszelle hergestellt wurde –, den gravierenden Unterschied, vielleicht auch noch einmal darauf Bezug nehmend, worauf es sich auswirkt, auf Wirksamkeit und auch auf Sicherheit? Es wäre schön, wenn dazu jemand etwas sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dass Sie es mit dem Hamster und der Maus gemacht haben. Ich hatte es ja eben schon einmal abstrakt generell gefragt; denn sie sind ja beide in einer Bioäquivalenz-Studie eben mit dem Originalpräparat verglichen worden, und da gibt es ja ganz saubere Kriterien. Dann ist es für mich ziemlich egal, ob das vom Hamster oder vom Mäuschen kommt. Die entsprechende Vergleichbarkeit mit dem Originator ist festgestellt worden; anderenfalls hätte es die Biosimilarzulassung nicht gegeben. Damit unterstelle ich auch, dass die jeweiligen Biosimilars untereinander austauschbar sind. Also deshalb noch einmal zurück auf den Hamster und die Maus. – Bitte schön, Herr Mockenhaupt.

Herr Dr. Mockenhaupt (Pfizer): Zur Austauschbarkeit wollte ich Folgendes sagen: Es gibt nur eine Studie, die mir bekannt ist; das ist die sogenannte NOR-SWITCH-Studie. Da switcht man im Endeffekt von Remicade auf Inflectra. Das ist die einzige Studie, die wissenschaftlich belegt ist. Wir reden hier nicht über Hin- und Herswitchen oder über Substitution in der Apotheke, sondern das ist das einzig belastbare wissenschaftliche Papier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht nicht ums Hin- und Herswitchen, sondern um das, was ja Basis einer Festbetragsgruppenbildung ist, nämlich dass alle in der Festbetragsgruppe enthaltenen Arzneimittel jenseits der Frage, ob wir jetzt über Austauschbarkeit oder was auch immer sprechen, der Anforderung genügen, dass jedenfalls regelhaft das eine Produkt das andere ersetzen kann. Nur deshalb ist vielleicht auch diese begriffliche Verwirrung da; sonst wäre das ja überhaupt keine Bedrohung für Sie. Sie sagen ja, es ist ohnehin keine Bedrohung, weil im Moment noch keine Wirkung auf dem Markt oder möglicherweise dann in der gebotenen Art und Weise entsteht. Aber das ist ja die Fiktion, die dahintersteht. Ich versuche zu ergründen, woraus Sie ableiten, dass das nicht der Fall ist.

Nehmen wir ein plattes Generikum, wobei ich weiß, dass ein Biological natürlich ganz anders ist und ein Biosimilar anders ist. Aber da haben wir ein normales Arzneimittel, und dazu gibt es dann irgendwo eine Studie, in der festgestellt wird: Okay, es ist eben entsprechend vergleichbar in der pharmakologischen Wirkung und ist ähnlich, aber wesentlich komplexer vom Zulassungsverfahren, und deshalb reden wir über ein Preisniveau, das hier auch um den Faktor 1.000 oder 50.000 höher ist als bei einem Generikum. Nach einem komplexen Verfahren wird dann eben gesagt: Jawohl, das ist ein Biosimilar, das in seinen Wirkungen und in seinen Nebenwirkungen und Gott weiß was dem Originalpräparat entspricht, obwohl da bis zu einer Hundertstel Molekülstruktur und 123-stel Viertel Zellkultur oder irgendetwas anders sein kann; das ist ja alles genau definiert.

Da haben wir die gleiche Ableitung, den gleichen Vergleich, und deshalb noch einmal die Frage – das war ja das, was Frau Müller am Hamster und am Mäuschen adressiert hatte –: Wo ist dann am Ende der Unterschied? Wieso soll dann der Austausch – – Wie gesagt, das ist das Wesen einer Festbetragsgruppe; sonst brauche ich sie nicht. Wir sprechen nicht über Substitution oder Austauschbarkeit. Aber ansonsten macht eine Festbetragsgruppe keinen Sinn. Wo soll denn der Hemmschuh sein, dass ich sage, alle gegen das gleiche Originalpräparat verglichenen Biosimilars können im Extremfall dann nicht eingesetzt werden, um das Originalpräparat abzusetzen?

Ich glaube auch gar nicht, dass man hier hingehen kann und wird und beliebig, wie das im normalen Generika-Markt der Fall ist, sagen kann, okay, da wird mal ein Vertrag für ein halbes Jahr gemacht, anschließend fliegst du raus, und dann reden wir wieder über ein neues Biosimilar. Es wird dann eben aufgenommen. Wenn ein Patient irgendwann einmal auf ein bestimmtes Produkt eingestellt ist, wird man in vielen Therapiegebieten sagen, man muss ihn eben auf diesem Produkt lassen, und dann wird man eben das Kreuzchen setzen. In diesem Zusammenhang haben wir hier ja schon Diskussionen ohne Ende geführt, wenn es um irgendwelche Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen geht oder Gott weiß was. Aber für mich ist die Frage – Frau Müller hat sie eben auf den Punkt gebracht –, weil Sie es eben erwähnt hatten: Was ist der Unterschied zwischen einem Hamster und einem Mäuschen? Dass das andere Tiere sind, das weiß ich; das sehe ich im Käfig: Der Hamster ist ein bisschen fröhlicher als die Maus und ist mir auch mehr zugewandt, stinkt aber genauso. Aber irgendeiner hat doch gesagt: Es ist doch egal, ob das vom Hamster oder vom Mäuschen kommt, es hat die gleiche Wirkung. – Herr Busse, Sie klären uns jetzt auf.

Herr Dr. Busse (MSD): Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren, ich glaube, die Natur und die Antwort auf die Frage liegen einerseits in der Komplexität der unterschiedlichen Moleküle und andererseits in der fehlenden Evidenz. Selbstverständlich ist es überhaupt kein Problem, dass die Ähnlichkeit zwischen einem Originalpräparat und dem Biosimilar A gegeben ist. Die Präparate sind zugelassen, die Studien, auch NOR SWITCH, haben gezeigt: Man kann Patienten umstellen, und es gibt in den wenigsten Fällen Probleme.

Die Frage ist nur das, was Sie eben angesprochen hatten: das Ersetzen der Biosimilar-Präparate untereinander, die untereinander nicht auf ihre Ähnlichkeit verglichen sind. Von der Konzeption her kann man sicherlich fordern, dass eine Ähnlichkeit vorhanden ist, weil sie sich ja alle, wie Sie sagen, mit dem Originalpräparat verglichen haben. Nur sind diese Moleküle so komplex, dass Anti-Drug Antibodies entstehen können, dass Immunreaktionen entstehen kön-

nen, die man insoweit immer zwischen dem Vergleich eines Biosimilars und dem Originalpräparat getestet und in wissenschaftlichen Studien fundiert angesehen hat, aber nie zwischen den einzelnen Biosimilars untereinander.

Meines Erachtens ist diese fehlende Evidenz ein Argument dafür, dass man zumindest zu dem Stand, den unser Wissen im Moment in Bezug auf die Vergleichbarkeit der einzelnen, vollkommen unterschiedlich hergestellten Biosimilars hat, die dem Originalpräparat jeweils ähnlich sind, behutsam sein sollte. Aber in Bezug auf diese Vergleichbarkeit der Biosimilars und darauf, was das in der klinischen Betrachtung für den Patienten heißt, wenn sie von heute auf morgen umgestellt werden, wenn etwas ersetzt werden soll, haben wir im Moment noch keine Studien, und diese Evidenz fehlt schlichtweg. Das ist das, was im Moment als Argument anzuführen ist, dass wir an der Stelle noch vorsichtig sein sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön; wobei ich „ähnlich“ ein bisschen verstärken möchte. – Aber Herr Lack bitte.

Herr Lack: Aber in der Konsequenz, wenn das so ist, wie Sie sagen, müsste man doch von allen Anbietern letztendlich volle Zulassungsunterlagen verlangen, weil es hier nicht um Vergleiche verschiedener Biosimilars geht. Sie haben ja ein erleichtertes Zulassungsverfahren. Klar, es gibt eine Referenzsubstanz; das ist das Original. Wenn Sie das jetzt als Blackbox darstellen, man wisse nicht, wie sie sich untereinander verhielten, dann müsste man doch in der Konsequenz verlangen, alle müssten noch einmal auf den Prüfstand. Sie haben unterschiedliche UEs oder unterschiedliche UE-Raten oder unterschiedliche Kontraindikationen, was weiß ich alles. Da müssten wir doch ein komplettes Zulassungsverfahren von den ganzen Produkten verlangen. Dann ist es doch ein Fehler Ihrer Aussage nach, das nur gegenüber der einen Referenzsubstanz letztendlich vergleichen zu lassen. Das müsste doch die Konsequenz sein.

Herr Dr. Busse (MSD): Da würde es meines Erachtens ein bisschen komplex, wenn wir viele Substanzen hätten und ganz viele Kreuzvergleiche machen müssten. Ich kann mir vorstellen, dass wir dann, wenn wir Registerauswertungen machen und gucken, wie sich das in freier Wildbahn verhält, und wenn die entsprechende Erfahrung gesammelt ist, eine gewisse Evidenz dazu haben, die im Moment allerdings leider noch fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine belastbare Evidenz kriege ich ja nicht in der freien Wildbahn. Wenn Sie sagen, Sie haben Bedenken, es ist eine Blackbox, sie haben alle unterschiedliche Entstehungsprozesse, und allein durch den Vergleich mit dem Originator lässt sich die Vergleichbarkeit der Substanzen untereinander nicht herstellen, dann wäre ja gerade „freie Wildbahn“ sehr fatal, um Evidenz zu generieren. Aber das ist eine Diskussion, die man nicht zu führen brauchte. Dann müsste nämlich jedes Ding im Prinzip wirklich komplett ins Zulassungsverfahren und anschließend freudig erregt hier bei uns in die Nutzenbewertung. Da gucken wir einmal, was dann passiert. Wenn wir daraufhin Sie alle mit dem gleichen Zusatznutzen hier hinaus gejagt haben, dann können wir darüber hinaus noch Festbetragsgruppen bilden. Damit wären wir genau da, wo wir jetzt möglicherweise auch schon wären, nur mit dem Unterschied, dass Sie einen kleineren oder größeren Mehraufwand hätten. Aber das will ich jetzt hier gar nicht drohend in den Raum werfen. – Weitere Anmerkungen? – Keine. – Fragen? – Bitte schön.

Frau Hörsken: Wir sind jetzt wieder bei der Austauschbarkeit der Wirkstoffe untereinander gelandet, wohin wir eigentlich nicht wollten. Dass Unterschiede in der Tertiärstruktur usw. bei Biosimilars vorliegen, ist ja bekannt; darüber brauchen wir auch nicht zu reden. Bekannt ist aber auch, dass bei bereits zugelassenen Biologicals – nehmen wir ruhig das Original – auch Modifikationen stattgefunden haben – ich weiß nicht, zehn, elf, zwölf –, wobei es im Grunde genommen auch schon einmal die Aussage gab: Wir haben eigentlich Biosimilars des Originals, bezüglich des Originals im Markt.

Meine Frage an Sie wäre jetzt: Haben Sie ein konkretes Beispiel, bei dem die EMA dann tatsächlich gesagt hat, dass eine gewisse Abweichung im Vergleich zum Referenzprodukt eine tatsächliche klinische Relevanz hat? Ich frage dies, weil man bisher, wenn man sich die EPARs anschaut, das eigentlich nicht findet. Ist Ihnen da etwas bekannt, worin wirklich von der EMA gesagt wird, diese Abweichung hier im Vergleich zum Referenzprodukt ist aus diesen und jenen Gründen klinisch relevant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Busse, Sie haben schon den Finger am Drücker.

Herr Dr. Busse (MSD): Ein solcher Fall ist mir nicht bekannt. Mir ist bekannt, dass die Vergleichbarkeit innerhalb des Referenzproduktes, wenn sich Änderungen im Herstellungsprozess ergeben, nach anderen Prozessen verläuft, mit ähnlichen analytischen Verfahren, aber nach anderen Prozessen als die Zulassung eines Biosimilars und der Vergleich des Biosimilars zum Originalprodukt. Das ist das, was mir an dieser Stelle bekannt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen sehe ich keine. Dann können wir die Anhörung an diesem Punkt auch beenden.

Danke, dass Sie da waren; danke, dass Sie mit uns diskutiert haben. – Dann werden wir das, was wir jetzt hier in der letzten Dreiviertelstunde besprochen haben, noch einmal intern zu diskutieren haben. – Die Anhörung ist geschlossen.

Ende der Anhörung: 16.11 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

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



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 6. Dezember 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 6. Dezember 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
- Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), dem Pro Generika e.V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) und der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland e.V.) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 13. Januar 2017 zugeleitet.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei bis zum

13. Februar 2017

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

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

Berlin, den 6. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen: hn/
nr (2016-09)

Datum:
13. Januar 2017

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2016-09

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.10.2016) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

13. Februar 2017

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 einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis 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 – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 6. Dezember 2016

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2016 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

- I. 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, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der 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. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom 6. Dezember 2016

Inhalt

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

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) denselben 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 in seiner Sitzung am 6. Dezember 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Infliximab, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

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, Pulver 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.

3. 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 14. November 2016 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2016 die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens beraten und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	14.11.2016	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	06.12.2016	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

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 wird 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.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 6. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Festbetragsstufe 1

Festbetragsgruppe:

Infliximab

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
parenterale Darreichungsformen
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer
Infusionslösung, Pulver 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 Infleximab, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 80,9 (Basis 2015)
Umsatz (in Mio. EURO): 269,2

Wirkstärke (v) Darreichungsform Packingungsgröße Präparat	Vo in Tsd		100 PULV				
	%/sol.	%/kunt.	1	2	3	4	5
INFLIXIMAB AAS MSD	0.01	100.00		1.883,62	2.826,18	3.603,88	4.497,41
INFLIXIMAB ABACUS MSD	0.66	99.99		1.816,20	2.695,64	3.603,88	4.497,41
INFLIXIMAB ABACUS MUNDI	0.05	99.18			2.190,65	2.923,62	3.650,46
INFLIXIMAB ABACUS PFIZER	0.00	99.12			2.102,40	2.786,34	
INFLIXIMAB ACA MSD	0.13	99.12		1.832,14	2.751,39	3.644,92	4.544,69
INFLIXIMAB ACA MUNDI	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	98.95	933,42		1.831,52	2.719,54	4.497,41
INFLIXIMAB AXICORP MUNDI	0.17	95.62	750,40		1.507,06	2.190,65	3.673,63
INFLIXIMAB AXICORP PFIZER	0.04	95.62	692,90		1.392,87	2.102,40	3.489,15
INFLIXIMAB BB MSD	0.02	95.57			2.450,01	3.529,99	
INFLIXIMAB BIOGEN	0.00	95.55	856,80				
INFLIXIMAB CANOMA MSD	0.03	95.55		1.832,11	2.719,54	3.605,72	4.499,94
INFLIXIMAB CC MSD	0.37	95.51	744,25		2.172,32	2.916,71	3.663,33
INFLIXIMAB CC MUNDI	0.00	95.05	692,90		2.081,04	2.764,29	3.453,74
INFLIXIMAB CC PFIZER	0.00	95.05		1.831,52	2.751,39	3.643,10	4.499,95
INFLIXIMAB ENRA MSD	1.60	93.09	757,45		1.507,06	2.239,77	3.734,42
INFLIXIMAB ENRA MUNDI	0.03	93.08			1.832,14	2.751,39	3.644,89
INFLIXIMAB EURIM MSD	0.84	93.04	743,02		2.215,14	2.972,52	4.499,95
INFLIXIMAB EURIM MUNDI	0.00	92.01	702,16		2.104,11	2.796,62	3.489,15
INFLIXIMAB EURIM PFIZER	0.00	92.01			2.496,47	3.644,89	4.499,95
INFLIXIMAB EUROPEAN MSD	0.03	92.01			2.153,27	2.875,21	3.654,75
INFLIXIMAB EUROPEAN MUNDI	0.00	91.97	730,37		2.771,96	3.673,14	4.591,69
INFLIXIMAB EUROXY MSD	0.00	91.97			2.719,54	3.673,14	4.591,69
INFLIXIMAB HAEMATO MSD	0.64	91.97	931,64		1.832,14	2.719,54	3.704,17
INFLIXIMAB HAEMATO MUNDI	0.00	91.18	751,27		1.507,06	2.196,64	2.972,52
INFLIXIMAB HAEMATO PFIZER	0.00	91.18	702,17		1.392,87	2.104,11	2.796,63
INFLIXIMAB HYD MSD	0.00	91.17	952,69		2.826,67	3.691,56	4.591,69
INFLIXIMAB INOPHA MSD	0.01	91.17	933,67		1.855,42	2.776,38	3.489,21
INFLIXIMAB INOPHA MUNDI	0.00	91.17			2.256,23	3.069,95	4.543,38
INFLIXIMAB KOHL MSD	1.95	2.41	943,29		1.866,46	2.779,04	3.734,42
INFLIXIMAB KOHL MUNDI	0.06	0.08	751,25		2.239,78	2.972,52	3.705,28
INFLIXIMAB KOHL PFIZER	0.02	0.03	702,30		1.507,06	2.104,90	2.796,88
INFLIXIMAB KRUGMANN MUNDI	0.01	0.01	757,61		1.519,76	2.258,63	2.997,94
INFLIXIMAB MEDICO MSD	0.31	0.38			1.832,14	2.719,54	3.606,95
INFLIXIMAB MEDICO MUNDI	0.00	0.00			1.866,46	2.779,05	3.691,56
INFLIXIMAB MILIN MSD	0.01	0.01			1.904,37	2.827,92	3.751,43
INFLIXIMAB MSD	59,57	73,62	88,25		1.507,06	2.274,61	3.013,71
INFLIXIMAB MUNDI	4,34	5,37	14,63		1.535,52	2.274,61	3.013,71
INFLIXIMAB ORI MSD	1,74	2,15	9,26		1.866,46	2.779,04	3.673,14
INFLIXIMAB ORI MUNDI	0,03	0,04	7,11		1.507,06	2.215,14	2.972,52
INFLIXIMAB ORI PFIZER	0,15	0,16	701,86		2.104,11	2.796,63	3.489,15
INFLIXIMAB VERON MSD	5,52	6,89	718,07		1.719,54	2.120,94	2.813,54
Summen (Vo in Tsd.)	80,91	0,07	0,94	6,06	29,75	27,07	17,09
Anteilswerte (%)			1,16	7,49	36,77	33,46	21,12

Abkürzungen Darreichungsformen Schlüssel Landform
PULV Pulver für ein Konzentrat / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

GKV-Spitzerverband, Arzneimittel-Festbeiträge

Preis- und Produktstand: 01.10.2016 (AVP)

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte 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.

<i>Muster</i>	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 Festbetragsgruppenbildung
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

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:	



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigten
Nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (Verfahren 2016-09)

Datum:
14. Juli 2017

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 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 in Anlage IX – **Festbetragsgruppenbildung** – **Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 7. August 2017
um 15:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

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 **28. Juli 2017** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Verteiler:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Mainzer Straße 81
65189 Wiesbaden

Aspen Germany GmbH
Montgelaspark, Montgelasstraße 14
81679 München

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein

cell pharm GmbH / STADA Arzneimittel AG
Theodor-Heuss-Str. 52
61118 Bad Vilbel

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Str. 2-4
61352 Bad Homburg

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt a. Main

Teva GmbH
Charlottenstraße 59
10117 Berlin

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/nr (Verfahren 2016-09)

Datum:
14. Juli 2017

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 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 in Anlage IX

- **Festbetragsgruppenbildung**
- **Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 7. August 2017
um 15:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Dabei weisen wir darauf hin, dass in diesem Verfahren zur Festbetragsgruppenbildung „Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nur ausnahmsweise alle pharmazeutischen Unternehmer, die von Festbetragsgruppenbildungen mit Biosimilars im Generellen betroffen sein können und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen werden, obwohl Sie kein Arzneimittel mit dem von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoff in Verkehr bringen. Da es sich in diesem Fall um die erste Festbetragsgruppenbildung handelt, die Biosimilars mit einem monoklonalen Antikörper in der Stufe 1 einschließt, räumen wir Ihnen daher die Möglichkeit auch zu einer übergeordneten Auseinandersetzung mit generellen Fragestellungen im Zusammenhang mit der erstmaligen Festbetragsgruppenbildung dieser Art ein.

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

Bitte teilen Sie uns bis zum **28. Juli 2017** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

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 vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

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

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen