Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Etanercept, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 18. April 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 2
1. Rechtsgrundlage 2
2. Eckpunkte der Entscheidung 2
3. Bürokratiekostenermittlung 4
4. Verfahrensablauf 5
5. Anlage 6
6. Beschluss 8
7. Anhang 9
7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V 9
7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 10
B. Bewertungsverfahren 11
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 11
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 12
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren 12
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung) 12
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen 13
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 13
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung 13
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 13
3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich) 14
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 50
D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation 56

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 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 Absatz 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 „Etanercept, 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 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Absatz 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 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren hat sich folgende Änderung ergeben:

- Da die 10 mg - Wirkstärke mit der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ ausweislich der den Tragenden Gründen beigefügten Anlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nicht von der Festbetragsgruppe umfasst war, wird klarstellungshalber zusätzlich zur Anlage zu den Tragenden Gründen auch die Gruppenbeschreibung dahingehend angepasst, dass nur parenterale Darreichungsformen mit mehr als 10 mg Etanercept umfasst sind.

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

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Etanercept
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen (> 10 mg)

Darreichungsformen:	Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“

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

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

Dazu 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 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO), die als Grundlage für die vorliegende Entscheidung zur Festbetragsgruppenbildung heranzuziehen ist, 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 Absatz 2 VerfO im Falle von Proteinen dieselbe Aminosäuresequenz aufweisen; dabei kann sich das Molekül in der Glykosylierung oder Tertiärstruktur unterscheiden. Nach § 16 Absatz 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 Etanercept zu. Eine alle Aspekte des Wirkstoffes betreffende, vollständige Übereinstimmung wird mit den Regelungen in der Verfahrensordnung für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 nicht gefordert und lässt sich auch aus dem Gesetz nicht ableiten. Vielmehr ist es die Anforderung an eine jede Festbetragsgruppenbildung, einen gemeinsamen Bezugspunkt der in der Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel herzustellen. Dieser ist in der vorliegenden Festbetragsgruppe der Stufe 1 anders als bei der Gruppenbildung in Stufe 2 in der Wirkstoffgleichheit zu finden. In allen Fachinformationen der einbezogenen Arzneimittel ist derselbe ATC-Code L04AB01 für den Wirkstoff Etanercept 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 therapiebedeutsame 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. Insoweit enthält § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V auch keine dahingehende Einschränkung, dass die Wirkstoffgleichheit auf Basis einer bezugnehmenden Zulassung eines Generikums gemäß § 24b Abs. 2 AMG festgestellt worden sein muss. Insgesamt ist die EMA

bei den Arzneimitteln Benepali und Erelzi zu dem Ergebnis gekommen, dass sie zum Referenzarzneimittel Enbrel 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.

Soweit von den Stellungnehmern vorgetragen wurde, dass es zu einer Therapieeinschränkung für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 62,5 kg innerhalb der Festbetragsgruppe käme, so ist es dem BSG-Urteil vom 3. Mai 2018 (Az. B 3 KR 7/17 R, Rn. 41) zufolge ausdrücklich keine Anforderung an Festbetragsgruppen der Stufe 1 gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V (idF des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes – AMVSG) zu gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Die Festbetragsgruppenbildung gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V erfolgt grundsätzlich indikationsunabhängig. Unzutreffend ist darüber hinaus, dass es dem G-BA generell verwehrt wäre, auf Versorgungsmöglichkeiten außerhalb der Festbetragsgruppe zu verweisen.

Unbenommen davon ist ausweislich der den Tragenden Gründen beigefügten Anlage die 10 mg - Wirkstärke mit der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ nicht von der Festbetragsgruppe umfasst. Die Gruppenbeschreibung wird mit dem vorliegenden Beschluss klarstellungshalber entsprechend angepasst. Insofern besteht mit dieser Wirkstärke eine Behandlungsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von <= 25 kg. Allein hinsichtlich der Etanercept-haltigen Arzneimittel in der Wirkstärke 10 mg ließ sich auf der Grundlage der Fachinformation feststellen, dass diese ausschließlich zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorgesehen ist und bezogen auf das jeweilige Körpergewicht dosiert wird. Ein vergleichbarer Sachverhalt stellt sich für die Wirkstärken >10 mg nicht dar, da die jeweiligen Wirkstärken sich auch für die Anwendung bei Erwachsenen eignen und daher nicht gleichermaßen eine Ausnahme von der Gruppenbildung rechtfertigen.

Die Austauschbarkeit ist ein Kriterium der Aut-idem-Regelung nach § 129 Absatz 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.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 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. 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 14. Mai 2018 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2018 die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Neubildung der Festbetragsgruppe beraten und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 29. Januar 2019 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Neubildung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2019 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	14.05.2018	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	12.06.2018	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	11.09.2018	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	12.11.2018	Beratung über die Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11.12.2018	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29.01.2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12.03.2019	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	18.04.2019	Beschlussfassung

Berlin, den 18. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Festbetragsstufe 1

Festbetragsgruppe:

Etanercept **Gruppe 1**

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig

parenterale Darreichungsformen (> 10 mg)

Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung *

* 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 .

Preis- und Produktstand: 01.04.2018 / Verordnungsdaten: 2017

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Etanercept, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 152,2 (Basis 2017)
Umsatz (in Mio. EURO): 599,7

Wirkstärke (w)				25			25			25			50		50	
Darreichungsform				IJLG			IJLG1			PULV			IJLG		IJLG1	
Packungsgröße				4	8	24	4	8	24	4	8	24	4	12	4	12
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.													
ETANERCEPT AAHA PFIZER		0,00	100,00										1.781,99	5.231,35		5.231,35
ETANERCEPT ABACUS BIOGEN	0,48	0,32	100,00										1.429,49	4.212,80	1.429,49	4.212,80
ETANERCEPT ABACUS PFIZER	1,73	1,14	99,68	882,83	1.763,50	5.204,64							1.626,03	5.017,11	1.699,14	5.052,01
ETANERCEPT ACA PFIZER	0,11	0,07	98,55										1.693,63	5.045,67	1.635,89	5.011,60
ETANERCEPT ADEQUA BIOGEN		0,00	98,48										1.430,25		1.430,25	
ETANERCEPT ADEQUA PFIZER	0,02	0,01	98,48										1.755,04	5.016,50	1.764,72	5.051,80
ETANERCEPT ADL PFIZER		0,00	98,46										1.753,86			
ETANERCEPT ALPHA PFIZER	0,00	0,00	98,46	883,44									1.746,80	5.081,09	1.755,70	
ETANERCEPT AXICORP BIOGEN	0,40	0,26	98,46										1.430,25	4.212,93	1.430,25	4.212,93
ETANERCEPT AXICORP PFIZER	1,27	0,83	98,20	882,83	1.763,47	5.213,91				883,55	1.764,33	5.171,18	1.753,00	5.017,73	1.739,59	5.052,03
ETANERCEPT BB PFIZER	0,01	0,00	97,37										1.701,01	5.069,00		
ETANERCEPT BERAG BIOGEN		0,00	97,36										1.429,46	4.212,78	1.429,46	4.212,78
ETANERCEPT BERAG PFIZER	0,53	0,35	97,36	840,33	1.729,64								1.717,53	5.167,87	1.700,37	5.057,56
ETANERCEPT BIOGEN	51,25	33,68	97,01		1.446,16	4.231,35							1.446,16	4.231,35	1.446,16	4.231,35
ETANERCEPT CANOMA PFIZER	0,06	0,04	63,33										1.743,39	5.122,46	1.764,72	5.077,05
ETANERCEPT CC BIOGEN	0,13	0,08	63,29										1.429,54	4.212,87	1.429,54	4.212,87
ETANERCEPT CC PFIZER	1,10	0,72	63,21	861,74	1.764,57	5.213,94				883,49	1.764,22	5.213,94	1.626,04	5.016,50	1.707,11	5.051,43
ETANERCEPT DOC PFIZER	0,14	0,09	62,49	861,81	1.748,60					883,54	1.500,34		1.711,39	5.052,36		
ETANERCEPT EMRA HEXAL		0,00	62,40										1.430,25	4.213,03		
ETANERCEPT EMRA PFIZER	1,42	0,94	62,40	884,54									1.753,00	5.122,87	1.739,59	5.077,17
ETANERCEPT EURIM BIOGEN	0,04	0,03	61,46										1.430,26	4.215,42	1.429,49	4.212,80
ETANERCEPT EURIM PFIZER	1,22	0,80	61,44	884,54	1.766,07								1.765,96	5.215,42	1.755,04	5.198,52
ETANERCEPT EUROPEAN PFIZER	0,18	0,12	60,63	878,30	1.748,85	5.147,83							1.700,25	5.021,34	1.626,19	5.053,03
ETANERCEPT HAEMATO BIOGEN	0,41	0,27	60,51										1.430,25	4.213,67	1.430,25	4.213,05
ETANERCEPT HAEMATO PFIZER	1,23	0,81	60,24	873,02	1.764,08	5.215,44							1.727,30	5.201,34	1.747,56	5.193,01
ETANERCEPT HEXAL	1,83	1,20	59,43	728,57	1.446,16	4.231,34							1.446,16	4.231,35	1.446,16	4.231,35
ETANERCEPT INOPHA PFIZER	0,00	0,00	58,23										1.754,89	5.213,84	1.764,72	5.200,34
ETANERCEPT KOHL BIOGEN	0,61	0,40	58,23										1.430,27	4.215,43	1.430,27	4.215,43
ETANERCEPT KOHL PFIZER	1,87	1,23	57,83	884,57	1.764,08	5.213,91				883,68	1.766,06	5.199,50	1.766,06	5.215,42	1.755,04	5.198,98
ETANERCEPT MEDICO PFIZER	0,06	0,04	56,60										1.759,82	5.011,53	1.759,82	5.044,70
ETANERCEPT MEVITA PFIZER		0,00	56,56	885,85												
ETANERCEPT MILIN PFIZER	0,03	0,02	56,56	873,01									1.715,04	5.081,07	1.766,08	5.215,44
ETANERCEPT NMG PFIZER	0,02	0,02	56,54											5.215,42		5.198,98
ETANERCEPT ORI BIOGEN	0,12	0,08	56,52										1.430,27	4.212,93	1.430,27	4.212,93
ETANERCEPT ORI HEXAL		0,00	56,45										1.430,25		1.430,25	
ETANERCEPT ORI PFIZER	1,31	0,86	56,45	884,57	1.766,08	5.215,44							1.753,00	5.122,87	1.739,59	5.077,17
ETANERCEPT PARANOVA BIOGEN	0,01	0,00	55,59										1.430,25	4.213,03	1.430,25	
ETANERCEPT PFIZER	84,57	55,58	55,58	900,48	1.782,00	5.231,36	900,48	1.782,00	5.231,36	900,48	1.782,00	5.231,36	1.782,00	5.231,36	1.782,00	5.231,36
Summen (Vo in Tsd.)	152,15			2,52	6,27	6,90	0,04	0,04	0,03	0,87	1,95	1,59	20,03	61,51	11,89	38,52
Anteilswerte (%)				1,66	4,12	4,54	0,02	0,03	0,02	0,57	1,28	1,05	13,17	40,43	7,82	25,31

Abkürzungen:

Darreichungsformen

Kürzel	Langform
IJLG	Injektionslösung
PULV	Pulver / Pulver für ein Konzentrat / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung

6. Beschluss

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

Vom 18. April 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. April 2019 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 2. Mai 2019 (BAnz AT 04.06.2019 B3), wie folgt zu ändern:

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

II.

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Etanercept
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen (> 10 mg)
Darreichungsformen:	Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“

III. 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 G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. April 2019

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
Gutenbergstraße 13
10587 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, 21. Mai 2019
AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030 – 275838105

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 18. April 2019
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Etanercept 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 18. April 2019 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 13. Juni 2019
BAnz AT 13.06.2019 B2
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 18. April 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. April 2019 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 2. Mai 2019 (BAnz AT 04.06.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

II.

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Etanercept
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen (> 10 mg)
Darreichungsformen:	Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“

III.

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 G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. April 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

B. Bewertungsverfahren

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 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 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 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
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.(BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Organisation	Strasse	Ort
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 05.07.2018 B1).

(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 7. Januar 2019 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.

Die Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Lilly Deutschland GmbH waren nicht einzuladen, da sie nicht zu den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern gehören. Sie vertreiben kein Arzneimittel mit dem von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoff. Ein generelles Stellungnahmerecht aller pharmazeutischen Unternehmer unabhängig von deren konkreter Betroffenheit durch die beabsichtigte Regelung ist nach § 35 Absatz 2 SGB V nicht vorgesehen. Daher fehlt es an der für die Durchführung einer mündlichen Anhörung erforderlichen Berechtigung i. S. d. § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V, zu dem vorliegenden Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen.

(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	03.08.2018
Biogen GmbH	02.08.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	02.08.2018
Lilly Deutschland GmbH	23.07.2018
Pfizer Pharma GmbH	01.08.2018
Hexal AG	03.08.2018
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.	03.08.2018
Pro Generika e.V.	02.08.2018

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Pfizer Pharma GmbH	Dr. A. Plenske H. Lucht-Scheying
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (B.A.H.)	Petra ten Haaf
Pro Generika e.V.	Frederike Voglsamer

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH Fr. Plenske	**Ja**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja**
Pfizer Pharma GmbH Hr. Lucht-Scheying	**Ja**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
B.A.H. Fr. ten Haaf	**Ja**	**Ja**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Pro Generika e.V. Fr. Voglsamer	**Ja**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

1. Einwand:

Keine Festbetragsgruppe der Stufe 1, da nicht derselbe Wirkstoff (§ 35 Abs. 1 Satz 2, Nr. 1 SGB V) – rechtliche Einwände

Biogen

Biosimilars sind ähnlich, aber nicht identisch. Es handelt sich nicht um die gleichen Wirkstoffe, weshalb auch eine generische Zulassung nach § 24b Abs. 2 AMG nicht in Betracht kommt. Unterschiedliche Ausgangsstoffe, Herstellungs- und Formulierungsvarianten Etanercept-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 die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel auswirken.
Auch das Bundessozialgericht (BSG) hat eindeutig betont, dass der GBA bei der Festbetragsgruppenbildung zwar ein Ermessen hat, seine Entscheidung dabei an der Zulassung auszurichten hat:

> *„Auch Wortlaut und Normsystematik des § 35 Abs 1 SGB V verdeutlichen, dass grundsätzlich **für die Festbetragsgruppen auf die arzneimittelrechtliche Zulassung abzustellen ist**. Das Prüfprogramm für die Bildung von Festbetragsgruppen weist breite sachliche Überschneidungen mit dem Arzneimittelrecht auf.“* [1]
> *„Auch die Entstehungsgeschichte des § 35 SGB V belegt die **Bedeutung der arzneimittelrechtlichen Zulassung als Ausgangspunkt der Gruppenbildung**.“*[2]
> (Hervorhebung durch den Verfasser)

Während Generika nach § 24b Abs. 2 AMG zugelassen werden, erfolgt die Zulassung eines Biosimilars nach § 24b Abs. 5 AMG und damit nach anderen Regeln. Bei Biosimilars sind zusätzliche Daten vorzulegen, wodurch unter anderem sichergestellt werden soll, dass keine therapeutischen Unterschiede zwischen den Arzneimitteln bestehen. Genau solche therapeutischen Unterschiede oder Verbesserungen lässt der GBA aber unberücksichtigt, wenn er, wie vorliegend intendiert, eine Festbetragsgruppe nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 1 SGB V bildet, da therapeutische Verbesserungen nach § 35 Abs.1 Satz 5 nur für die Festbetragsgruppen nach den Nummer 2 und 3 Berücksichtigung finden.
Naheliegender und mit der Zulassung in Einklang stehend, wäre es bei Biosimilars nicht von denselben Wirkstoffen auszugehen, da in diesem Fall zumindest therapeutische Verbesserungen berücksichtig werden könnten.
Bei Biosimilars sind vor allem unterschiedliche pharmazeutische Hilfsstoffe, Applikationssysteme und Lagerungsvorschriften zu beachten. Jede einzelne Charge eines biologischen Arzneimittels 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 Etanercept-Arzneimitteln gegeben.

---

[1] Bundessozialgericht, Urteil v. 1.3.2011, B 1 KR 10/10 R, Rn. 43.

[2] Bundessozialgericht, Urteil v. 1.3.2011, B 1 KR 10/10 R, Rn. 45.

Therapierelevante Unterschiede können trotz des Vorliegens der arzneimittelrechtlichen Zulassung bestehen. Langfristige Nutzennachweise 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.[…]

Pfizer

Nach ständiger Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sind die Beschlüsse des G-BA über die Bildung von Festbetragsgruppen unmittelbar an der Festbetragsregelung des § 35 SGB V zu messen. Das Gesetz gibt dem G-BA insoweit „*ein engmaschiges, rechtlich voll überprüfbares Programm*“ vor, bei dem u. a. zu prüfen ist, ob die Einordnung von Arzneimitteln als solche der Stufe 1, 2 oder 3 rechtmäßig ist (vd. BSG, Urteil vom 17. September 2013, Az.: B1 KR 54/12 R, Rn. 17).

Die Rechtmäßigkeit der geplanten Festbetragsgruppenbildung richtet sich daher in erster Linie nicht nach der Verfahrensordnung des G-BA, sondern nach dem Gesetz. Soweit der G-BA in § 16 VerfO 4. Kap. in Folge seines „Somatropin“-Beschlusses aus dem Jahre 2009 mittlerweile anordnet, dass auch biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe „*Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen*“ der Stufe 1 sein sollen, wäre dies nur zu beachten, soweit es sich dabei überhaupt um eine gesetzeskonforme Interpretation des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V handelt. Der geplante Beschluss des G-BA zur Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 über den Wirkstoff Etanercept wäre daher nur rechtmäßig, wenn es sich bei Enbrel® und seinen biologischen Nachahmerpräparaten tatsächlich um „*Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen*“ im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V handeln würde.

An eben dieser grundsätzlichen rechtlichen Voraussetzung fehlt es jedoch. Aus der Entstehungsgeschichte dieser Vorschrift, ihrer Systematik und ihrer Stellung im SGB V ergibt sich, dass der Gesetzgeber mit § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V nur solche Arzneimittel gemeint hat, die im zulassungsrechtlichen Sinne als „wirkstoffgleich“ zu qualifizieren sind. Daran fehlt es nach dem Gesetz grundsätzlich bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, wenn nicht ausnahmsweise die jeweiligen Präparate – was in der Praxis nur sehr selten vorkommt, wie Anlage 1 des Rahmenvertrags gemäß § 129 Abs. 2 SGB V zeigt – die gleichen Ausgangsstoffe und den gleichen Herstellungsprozess besitzen:

Bezugnahme der „Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen“ auf wirkstoffgleiche Generika

§ 35 SGB V wurde durch das Gesetz zur Strukturreform im Gesundheitswesen (Gesundheits-Reformgesetz – GRG) vom 20. Dezember 1988 (BGBl. Jahrgang 1988 Teil I Nr. 62 vom 29. Dezember 1988, Seite 2477) eingeführt. § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V sprach bereits seinerzeit von „*denselben Wirkstoffen*“. Mit diesem Begriff sollte von vornherein auf wirkstoffgleiche Generika abgestellt werden. So gab es damals eine zeitliche „Sperrfrist für die Bildung von Festbeträgen der Stufe 1. Nach § 35 Abs. 4 SGB V in der Fassung des GRG durfte ein Festbetrag der Stufe 1 „*erst drei Jahre nach der ersten Zulassung eines wirkstoffgleichen Arzneimittels festgesetzt werden*. Zu dieser „Sperrfrist“ hieß es zur Begründung in den Gesetzesmaterialien:

„*Absatz 3 erlaubt die Gruppenbildung für wirkstoffgleiche Arzneimittel erst, wenn nach der Zulassung des ersten Generikums zwei Jahre verstrichen sind. Damit soll sichergestellt werden,*

dass Festbeträge für diese Arzneimittelgruppe erst festgesetzt werden, wenn Generika bereits auf dem Markt eingeführt sind." (BT-Drucksache 11/2237, Seite 175)

Vor diesem Hintergrund liegt auf der Hand, dass der Gesetzgeber im Rahmen des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V unter den Begriff „*Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen*" wirkstoffgleiche Generika verstanden wissen wollte. Aus diesem Grund wird auch weiterhin in § 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V davon gesprochen, dass unterschiedliche Bioverfügbarkeiten „wirkstoffgleicher Arzneimittel" zu berücksichtigen sind.

Insofern heißt es auch in einschlägigen Nachschlagewerken der Rechtspraxis, dass Festbeträge der Stufe 1 wirkstoffgleiche Arzneimittel betreffen (vgl. *Becker*, die Steuerung der Arzneimittelversorgung im Recht der GKV, Seite 247) und hiermit Generika gemeint sind (siehe hierzu *Wagner*, in: Krauskopf, SGB V, § 35 Rn. 7, Stand: August 2017).

Biosimilars sind keine wirkstoffgleichen Generika nach SGB V und AMG
Allerdings: Mit eben dieser Bezugnahme in § 35 Abs. 1 SGB V auf wirkstoffgleiche Generika knüpft der Gesetzgeber an ein einheitliches Verständnis im SGB V und AMG an, wonach biotechnologisch hergestellte Nachahmerpräparate grundsätzlich hiervon nicht erfasst sind:

- So spricht der Gesetzgeber in § 130 a Abs. 3b Satz 1 SGB V im Zusammenhang mit dem sogenannten Generikaabschlag ebenfalls von wirkstoffgleichen Arzneimitteln. Nach dem einschlägigen Leitfaden des GKV-Spitzenverbands können – was zulassungsrechtlich folgerichtig ist – biotechnologisch hergestellte Nachahmerpräparate nur dann als „wirkstoffgleich" in diesem Sinne angesehen werden,

„*wenn in gleichem Umfang wie bei der Zulassung von Generika mit chemisch definierten Wirkstoffen auf die Unterlagen des Erstantragstellers Bezug genommen wurde. Ebenso besteht Abschlagspflicht für biologische Arzneimittel, die mit gleichen Ausgangsstoffen im selben Herstellungsprozess eines Herstellungsbetriebes hergestellt werden*." [3]

- In gleicher Weise spricht das Gesetz darüber hinaus in § 129 Abs. 1 Nr. 1 b), Satz 3 SGB V von „wirkstoffgleichen Arzneimitteln". Wie sich aus § 4 Abs. 1 a) des Rahmenvertrages gemäß § 129 SGB V ergibt, sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel dann wirkstoffgleich,

„*sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel bezugnehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden*"

In der Anlage 1 der genannten Rahmenvereinbarung sind die als untereinander wirkstoffgleich geltenden biotechnologisch hergestellten Arzneimittel aufgeführt. Der Aufstellung lässt sich entnehmen, dass es eine seltene Ausnahme ist, dass ein biotechnologisch hergestelltes Nachahmerpräparat tatsächlich wie ein chemischer Wirkstoff gemäß § 24b Abs. 2 SGB V als wirkstoffgleiches Generikum zugelassen wurde. Vielmehr ist es typischerweise so, dass biologische Arzneimittel gemäß § 24b Abs. 5 SGB V weitere vorklinische und klinische Untersuchungen vorlegen müssen, weil ihre Ausgangsstoffe oder ihr Herstellungsprozess sich vom biologischen Referenzarzneimittel gerade unterscheiden.

[3] GKV-Spitzenverband. Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs.3b SGB V; Stand: 01.08.2008. [cited 2018 July 26]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arznei-mittel/rahmenvertraege/pharmazeutische_unternehmer/Regelungen-_nach__130a_Absatz_3b_SGB_V.pdf

Vor diesem Hintergrund wäre es geradezu willkürlich, im Rahmen des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V einen anderen Begriff der Wirkstoffgleichheit zugrundezulegen. Dafür gibt es keine gesetzliche Grundlage. Dabei sei betont, dass insoweit unbeachtlich ist, dass die genannten Regulierungsinstrumente – Festbetrag, Aut-idem-Substitution, Generikaabschlag – im Detail an unterschiedlichen Ebenen technisch ansetzen, um eine wirtschaftliche Versorgung der Versicherten zu gewährleisten. Fakt ist: Alle diese Instrumente dienen der einheitlichen Umsetzung des Wirtschaftlichkeitsgebotes des § 12 Abs. 1 SGB V und knüpfen sprachlich einheitlich an wirkstoffgleiche Arzneimittel an.

Es widerspricht auch anerkannten juristischen Auslegungs- und Interpretationsregeln, innerhalb ein und desselben Gesetzes den gleichen Begriff nicht einheitlich, sondern unterschiedlich auszulegen. Insbesondere gibt es keinerlei rechtlich belastbare Anhaltspunkte dafür, dass und warum bei zwei preisregulierenden Maßnahmen – Festbetrag einerseits, Generikabschlag andererseits – der einheitliche Begriff „wirkstoffgleich“ so unterschiedlich verstanden werden sollte.
Es wäre mit dem Grundsatz der Einheit der Rechtsordnung und der Gesetzesbindung nicht in Einklang zu bringen, wenn der G-BA sich gleichwohl hierüber hinwegsetzen und eigenmächtig diesen Begriff in § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V anders (und befugniserweiternd) auslegen wollte.

Bestätigung durch Auffassungen in Rechtspraxis
Wir weisen darauf hin, dass auch in der Rechtspraxis die Experten ganz überwiegend davon ausgehen, dass eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 chemisch-identische Arzneimittel betrifft. Insoweit verweisen wir exemplarisch auf *Hess*, in: Kasseler Kommentar, SGB V, § 35 Rn. 4, Stand: Mai 2018; *Flint*, in: Hauck/Noftz, SGB V, § 35 Rn. 42, Stand: Juni 2012; *Joussen*, in: Knickrehm/Kreikebohm/Waltermann, SGB V, § 35 Rn. 3, 5. Aufl. 2017. Insofern ist es nur konsequent, dass bereits die Entscheidung des G-BA in 2009, eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 für Somatropin zu bilden, in der Rechtswissenschaft kritisiert wurde (exemplarisch *Reese/Stallberg*, in: Dieners/Reese, Handbuch des Pharmarechts, § 17 Rn. 175).

Vor diesem Hintergrund steht nach der Überzeugung von Pfizer fest, dass die hiervon teilweise abweichenden Regelungen des G-BA in § 16 VerfO 4. Kap. rechtswidrig sind. Dies gilt jedenfalls insoweit, als dort auch biotechnologisch hergestellte Nachahmerpräparate für eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 einbezogen werden, die nicht mit gleichen Ausgangsstoffen im selben Herstellungsprozess eines Herstellungsbetriebes hergestellt werden.

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.
Diese Voraussetzungen treffen auf die vorliegende Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 mit dem Wirkstoff Etanercept zu. Eine alle Aspekte des Wirkstoffes betreffende, vollständige Übereinstimmung wird mit den Regelungen in der Verfahrensordnung für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 nicht gefordert und lässt sich auch aus dem Gesetz nicht ableiten. Vielmehr ist es die Anforderung an eine jede Festbetragsgruppenbildung, einen gemeinsamen Bezugspunkt der in der Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel herzustellen. Dieser ist in der vorliegenden Festbetragsgruppe der Stufe 1 anders als bei der Gruppenbildung in Stufe

2 in der Wirkstoffgleichheit zu finden. In allen Fachinformationen der einbezogenen Arzneimittel ist derselbe ATC-Code L04AB01 für den Wirkstoff Etanercept 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 therapiebedeutsame 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. Insoweit enthält § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V auch keine dahingehende Einschränkung, dass die Wirkstoffgleichheit auf Basis einer bezugnehmenden Zulassung eines Generikums gemäß § 24b Abs. 2 AMG festgestellt worden sein muss. Auch wenn diese Zulassungs-Art chemisch definierter (identischer) Wirkstoffe (Generika) den Hauptanwendungsfall einer Festbetragsregelung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V ausmacht, kann hieraus nicht der Umkehrschluss gezogen werden, dass die Möglichkeit der Festbetragsgruppenbildung sich ausschließlich auf solcherart arzneimittelrechtlich zugelassene Generika erstreckt. Auch Generika können sich beispielsweise in ihrer Darreichungsform dergestalt unterscheiden, dass im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu den in Bezug genommenen Unterlagen ergänzende Unterlagen zum Nachweis der Bioäquivalenz vorzulegen sind. Eine solch weitreichende Identität der wirkstoffgleichen Arzneimittel hat der Gesetzgeber jedoch gerade nicht gefordert und lässt sich aus dem Wortlaut auch nicht ableiten. Hätte der Gesetzgeber die Art der Zulassung zur Grundlage der Feststellung einer Wirkstoffgleichheit machen wollen, wäre es an ihm – wie er es anderenorts beispielsweise mit § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden getan hat – den Bezug zu der entsprechenden arzneimittelrechtlichen Vorschrift herzustellen.
Deshalb ist es rechtlich im Rahmen der Vorgaben des § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V möglich, Festbetragsgruppenbildungen auch auf sog. Biosimilars – die begrifflich schon eine Gleichheit voraussetzen – zu erstrecken. Die Wirkstoffgleichheit nimmt der G-BA dabei auf der Grundlage seiner Konkretisierungen in der VerfO insbesondere dann an, wenn der biotechnologisch hergestellte Wirkstoff im Falle von Proteinen dieselbe Aminosäuresequenz aufweist; dabei kann sich das Molekül in der Glykosylierung oder Tertiärstruktur unterscheiden.

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 5).

Zur Aut-idem-Substitution siehe Einwände 10 und 11.

2. Einwand:

<u>Unterschiede im Herstellungsverfahren, pharmazeutische/ pharmakologische Unterschiede</u>

<u>AbbVie</u>

Bei Etanercept handelt es sich um einen Wirkstoff, der aus rekombinanten fusionierten Proteinen besteht. Daher weist dieser Wirkstoff eine deutlich höhere Komplexität auf als beispielsweise Wachstumshormone.[4]
Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton.[5]

Anders als Generika sind Biosimilars nicht identische Kopien eines chemisch synthetisierten Referenzpräparats. Biosimilars und die Original-Referenzprodukte werden biotechnologisch in lebenden Zellen in sehr komplexen und aufwändigen Herstellungsprozessen produziert. 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.

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."* [6]
Die Etanercept-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.*"[7] Wenn man jedoch davon ausginge, dass jedes Etanercept-Biosimilar und das Referenzpräparat derselbe Wirkstoff ist, ist es in dieser Konsequenz nicht nachvollziehbar, warum sie noch einmal besonders überwacht und gekennzeichnet werden müssten.
Daher ist eine Festbetragsgruppenbildung Etanercept, Gruppe 1, Stufe 1 für uns nicht nachvollziehbar.

Hexal

Aufgrund ihrer Komplexität und auch langwierigen und kostenintensiven Entwicklung unterscheiden sie sich maßgeblich von klassischen Generika. Biosimilars können mit generischen Produkten nicht gleichgesetzt werden, da sie nur wirkstoffähnlich, aber nicht wirkstoffgleich sind. Etanercept-Produkte auf dem deutschen Markt haben unterschiedliche Ausgangsmaterialien, Herstellprozesse und Formulierungsvarianten. Somit ist der Wirkstoff nicht identisch, woraufhin aus Sicht von Hexal auch keine Festbetragsgruppenbildung möglich ist.

---

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

[5] Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel 25 mg/50 mg. Injektionslösung im Fertigpen. 01.2018. (Stand der Abfrage: 27.07.2017, https://www.fachinfo.de/suche/fi/011927)

[6] BfArM. Zulassung von Biosimilars. (Stand der Abfrage: 26.07.2018 https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zulassungsarten/Zulassung_von_Biosimilars/_node.html)

[7] BfArM. Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung (Stand der Abfrage 26.07.2017, https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/ArzneimittelUnterZusaetzlicherUeberwachung/_node.html)

Pfizer

Biosimilars sind aufgrund von geringfügigen Unterschieden in den Sekundär- und Tertiärstrukturen in der Regel nicht identisch. Aus diesem Grund ist eine vergleichbare therapeutische Aktivität von Originatorprodukt und Biosimilar selbst auf Basis einer identischen Primärstruktur nicht notwendigerweise gegeben. Kleinste Veränderungen im Herstellungsprozess und der Handhabung der Zelllinien können sich auf die pharmazeutische Qualität, und damit auf Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel auswirken. Gleichzeitig sind unterschiedliche pharmazeutische Hilfsstoffe, Applikationssysteme und Lagerungsvorschriften zu beachten. Jede einzelne Charge eines biopharmazeutischen Arzneimittels ist das Resultat einer prozessimmanenten Variabilität der Herstellung und daher zwangsläufig heterogen in den Grenzen der pharmazeutischen Spezifikationen der einzelnen Produkte. Aufgrund der Bedingungen von Zulassungsstudien der Biosimilars (u.a. Stichprobengröße, Studiendauer) ist keine absolute Sicherheit der Vergleichbarkeit von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Enbrel® mit den anderen Etanercept-Präparaten gegeben. Therapierelevante Unterschiede können trotz des Vorliegens der arzneimittelrechtlichen Zulassung bestehen. Langfristige Nutzennachweise nach der Verfahrensordnung des G-BA stehen für Biosimilars noch aus.[…]

Benepali®

Obwohl **Benepali®** von der EMA als Biosimilar von Enbrel® eingestuft worden ist, weist der European Public Assessment Report[8] doch auch auf pharmazeutische / pharmakologische Unterschiede hin, die bei der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen sind.

a) So wird etwa unter Kapitel 2.2.3. Finished Medicinal Product / Pharmaceutical Development (Seite 13) Folgendes ausgeführt:

*„Considering that Benepali® is developed as a biosimilar of Enbrel®, the formulation would be expected to be very close to the originator formulation. This is the case, however **some differences** have been implemented **as a result of the formulation development studies**. These include the exclusion of L-arginine hydrochloride in the formulation".*[…]

b) In Kapitel 2.2.3. Finished Medicinal Product / Biosimilarity (Seite 15–17) finden sich folgende Hinweise auf pharmazeutische Unterschiede zwischen Enbrel® und Benepali®:

*„The deamidation level of Asn has been quantified using LC-ESI-MS/MS. The relative deamidation levels of the possible Asn residues for Benepali® and Enbrel® have been assessed and only minor **differences** are observed.*

*Minor **differences** are seen in the molar concentration of free sulfhydryl content and the %free sulfhydryl between Benepali® and EU Enbrel®.*

*Slight **differences** have been observed in the SEC chromatograms for Benepali® with Enbrel®.*

***Differences** in the hydrophobic interaction chromatography (HIC) peaks have been characterised through the Structure-Activity Relationship (SAR) study.*

[8] European Medicines Agency. Assessment report - Benepali International non-proprietary name: etanercept Procedure No. EMEA/H/C/004007/0000; 19.11.2015. London 2015. [cited 2018 July 26]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf

*The charge variant content by cation exchange high performance chromatography (CEX-HPLC) is **different** in Benepali® compared to EU Enbrel®.*

*The level of %Main + %Acidic in Benepali® is **higher** than that of Enbrel® and the level of %Basic in Benepali® is **lower** than the Enbrel®.*

*Charge heterogeneities by icIEF indicate a **higher** content of acidic isoform and **lower** content of basic isoform of Benepali® when compared with Enbrel®.*

*The results show that the N-glycan profiles of Benepali® batches are **different** from those of EU Enbrel®. The afucosylated glycan content in Benepali® is **higher** than observed for EU Enbrel®.*

*The neutral galactosylated glycan content in Benepali® seems to be **more** variable than observed for EU Enbrel®.*

*MFI used for the quantification and visualisation of sub-visible particles in the µm-size range show that the particle concentrations for particles in all size ranges are **lower** in Benepali® when compared to EU Enbrel®."*

c) Im Kapitel 2.3.6 Discussion on non-clinical aspects (Seite 27) findet sich folgender Hinweis auf Unterschiede zwischen Enbrel® und Benepali®:

*„Although some minor **differences** in non-MOA related assays were observed, such as FcγRIIIa binding affinity, FcγRIIIb binding affinity, and ADCC activity, those are not expected to translate into clinically relevant differences.*

Erelzi®

Auch in Bezug auf **Erelzi®** stellt der **Assessment Report**[9] zum Teil bedeutende Unterschiede zu Enbrel® fest, die bei der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen sind:

a) In Kapitel 2.2.4 „Biosimilarity" (Seite 17–18) finden sich folgende Hinweise auf Unterschiede zwischen Enbrel® und Erelzi®:

*The level of free cysteines was slightly **lower** for Erelzi® than for EU-authorized Enbrel®.*

*The charge variant profile of disialylated Erelzi® and EU Enbrel® has been compared using capillary zone electrophoresis (CZE) and capillary isoelectric focusing (cIEF). By CZE, slightly **higher** amounts of acidic variants and clearly **lower** amounts of basic variants have been observed in Erelzi® compared to EU Enbrel®.*

*In reverse phase chromatography of disialylated samples, **lower** amounts of post-peak variants were detected in Erelzi® compared to EU Enbrel®. Based on characterisation studies the post peak fraction mainly consists of inactive wrongly bridged disulfide variants as well as of size variants with low activity.*

*Some degree of **differences** between Erelzi® and Enbrel® can be observed in 2D-DIGE electrophoresis.*

---

[9] European Medicines Agency. Assessment report - Erelzi International non-proprietary name: etanercept Procedure No. EMEA/H/C/004192/0000; 21.04.2017. London 2017 [cited 2018 July 26]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004192/WC500230144.pdf

*For N-glycans, both quantitative and qualitative **differences** were seen.*
Quantitative differences in N-glycans were observed in the head-to-head analyses for non-fucosylated and alpha-galactosylated N-glycans, as well as for high mannose structures. In the case of non-fucosylated N-glycans, the Erelzi® active substance batches were also outside the tolerance interval of the EU Enbrel® range. A resulting lower mean ADCC activity was observed for Erelzi® compared to Enbrel®.

High mannose species are present at lower levels in Erelzi® compared to EU Enbrel®.

b) Im Kapitel 2.3.2 „Pharmacology“ (Seite 25) findet sich folgender Hinweis auf Unterschiede zwischen Enbrel® und Erelzi®:

*„A twofold **reduced** ADCC and an **increased** CDC activity for Erelzi® compared to Enbrel® was shown."*

c) Im Kapitel 2.3.6 **„**Discussion on non-clinical aspects“ (Seite 30) finden sich folgende Hinweise auf Unterschiede zwischen Enbrel® und Erelzi®:

*„Binding of etanercept to transmembrane TNFα (tmTNFα) was evaluated in cell lines stably transfected with tmTNFα. A **difference** in binding for Enbrel® and Erelzi® was shown, apparently reflecting different levels of wrongly linked disulphide bridges.*

*With regard to the ADCC assay the Applicant showed that Erelzi® is approximately **half as potent** as Enbrel® in an assay with an NK effector cell line and transgenic target cells expressing a protease-resistant, constitutively membrane-associated form of transmembrane TNF-α.*

*A **difference** in CDC has been observed. In this case Erelzi® seems to be more active than Enbrel® in a CDC assay, while the binding (measured by ELISA) of C1q was similar for both products."*

Die Europäische Gesundheitsbehörde hat durch die Zulassungsentscheidung bei den Biosimilars hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität keine relevanten Unterschiede zum Originatorprodukt festgestellt. Dennoch fehlt hierfür in der Gesamtheit der als nicht relevant bewerteten Unterschiede eine direkte Evidenz. Eine fehlende Evidenz ist nicht als Nachweis einer Vergleichbarkeit zu werten. Im Gegenteil, die drastischen Auswirkungen der Formulierungsänderung bei Eprex®, sowie die beschriebenen Unterschiede der in die geplante Festbetragsgruppe eingeschlossenen Arzneimittel widersprechen einer pauschalen Aberkennung der Relevanz pharmakologischer Unterschiede.

Bewertung:

Unterschiedliche Herstellungsverfahren oder Ausgangsmaterialien stehen einer Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 nicht entgegen (siehe dazu Bewertung zu Einwand 1).
Durch die Zulassung eines Biosimilars werden Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Referenzarzneimittel nachgewiesen. Die Arzneimittel sind damit als vergleichbar einzustufen.

Auch die Tatsache, dass die Etanercept-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.
Zu den vom Stellungnehmer aus dem EPAR zu Benepali angeführten Aspekten:

a) Hinsichtlich des Fehlens von Argininhydrochlorid als sonstigem Bestandteil der Formulierung wird im EPAR auch ausgeführt: *„These differences do not affect the stability of the Benepali finished product in comparison with Enbrel. The difference should also have no clinical effects. The overall results of the formulation robustness study indicate that the formulation is sufficiently robust at the proposed storage conditions, and that the protein concentration and pH are important factors to ensure acceptable quality of the finished product throughout the shelf life."* Demzufolge werden die Unterschiede als irrelevant bewertet.
b) Die vom Stellungnehmer angeführten geringfügigen strukturellen bzw. analytischen Unterschiede zwischen Enbrel und Benepali werden gemäß den weiteren Ausführungen im EPAR von der EMA nicht als signifikant bewertet.
   Zusammenfassend heißt es: *"In summary, the applicant has provided sufficient evidence that these differences as well as the differences in the glycosylation profile have no impact on the MoA relevant biological functions, thus these differences in the charged variant profile do not raise a concern to the biosimilarity claim.*
   […] The content of neutral galactosylated glycan is generally associated with CDC activity for monoclonal antibodies. However, CDC is not known to be a mechanism of action of etanercept and, the results from analysis demonstrate similar CDC activity between Benepali and Enbrel."
   Insgesamt kommt die EMA folglich zu dem Ergebnis, dass Enbrel und Benepali in den genannten Aspekten vergleichbar sind.
c) Wie auch vom Stellungnehmer zitiert, geht die EMA bei den genannten nicht-klinischen Aspekten nicht von resultierenden klinisch relevanten Unterschieden aus. Ergänzend wird im EPAR ausgeführt: *„Additional functional assays provided further supportive evidence of the similarity between SB4 and Enbrel."* [SB4 steht für Benepali].

Zu den vom Stellungnehmer aus dem EPAR zu Erelzi angeführten Aspekten:

a) Die vom Stellungnehmer angeführten geringfügigen strukturellen bzw. analytischen Unterschiede zwischen Enbrel und Erelzi werden gemäß den weiteren Ausführungen im EPAR von der EMA als akzeptabel bzw. klinisch nicht relevant bewertet.
   Zusammenfassend findet sich folgendes Bewertungsergebnis: *"In conclusion, an extensive analytical comparability exercise has been conducted and demonstrates that Erelzi is highly similar to the reference product Enbrel."*
b) In Abschnitt 2.3.6 "Discussion on non-clinical aspects" führt die EMA Folgendes aus: *"Taken together, it has been sufficiently shown that the difference in ADCC observed in the highly sensitive transgenic target cells is not expected to translate into clinical differences.*
   A difference in CDC has been observed. In this case Erelzi seems to be more active than Enbrel in a CDC assay, while the binding (measured by ELISA) of C1q was similar for both products. However, there is currently no data to support the clinical relevance of CDC for etanercept's efficacy in the sought indications."
   Resultierende klinisch relevante Unterschiede werden folglich hinsichtlich der genannten nicht-klinischen Aspekte nicht erwartet.
c) Die angeführten Unterschiede werden von der EMA als klinisch nicht relevant bewertet (siehe auch Ausführungen zu Buchstabe b))

Insgesamt ist die EMA bei den Arzneimitteln Benepali und Erelzi zu dem Ergebnis gekommen, dass sie zum Referenzarzneimittel Enbrel hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit keine relevanten Unterschiede aufweisen.

Unter Berücksichtigung der Regelungen im 4. Kap. § 16 VerfO sieht der G-BA 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 4).

3. Einwand:

Pfizer

Unterschiede in der Aminosäuresequenz

[…] In die vom G-BA vorgeschlagene Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1" in Stufe 1 wurden neben den Originatorprodukten auch die Etanercept-haltigen Biosimilars Benepali® und Erelzi® aufgenommen. Die Arzneimittel Benepali® und Erelzi® unterscheiden sich jedoch in der Aminosäuresequenz (Primärsequenz) untereinander und vom Originatorprodukt Enbrel®.

Im EPAR von Benepali® wird in Kapitel 2.2.3 beschrieben, dass die N-terminale Aminosäuresequenz von Benepali® und Enbrel® identisch sind. Die C-terminalen Aminosäuresequenzen von Benepali® und Enbrel® sind jedoch unterschiedlich (Benepali® enthält einen höheren Anteil einer Variante, deren C-terminales Lysin abgespalten ist (S. 16 Abs. 3 im EPAR).

Ein Vergleich der terminalen Sequenzen von Enbrel® und Erelzi® zeigt Unterschiede sowohl am N-Terminus als auch am C-Terminus. Es wurden Varianten der N-terminalen Sequenz (TNFα-Bindungsdomäne) identifiziert, in denen die N-terminalen Aminosäuren Leucin oder Leucin-Prolin fehlen (siehe S. 19 und S. 20 des EPAR). Der C-Terminus enthält, wie bei Benepali®, eine Variante, deren C-terminales Lysin abgespalten ist (siehe Tabelle 2, S. 20 und S. 76 Abs. 2 des EPAR).
[…]
Es steht zwar nicht fest, ob die Varianten der terminalen Aminosäuresequenzen pharmakologische oder klinische Eigenschaften der Arzneimittel in bestimmten oder in allen Anwendungsgebieten beeinflussen (oder nicht). Darauf kommt es nach den Regelungen der Verfahrensordnung aber rechtlich auch nicht an. Der G-BA stellt in § 16 Abs. 2 VerfO 4. Kap. strikt auf **dieselbe Aminosäuresequenz** ab. Jede diesbezügliche Abweichung steht einer Gruppenbildung der Stufe 1 entgegen, sofern es sich nicht „lediglich" um Unterschiede in der Tertiärstruktur handelt.

Die unterschiedlichen Aminosäuresequenzen der eingeschlossenen Etanercept-haltigen Arzneimittel widersprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung für eine Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1. Eine Wirkstoffidentität der von der Festbetragsgruppe betroffenen Arzneimittel ist nicht gegeben. Dies schließt folglich eine Gruppenbildung in Stufe 1 aus.

Bewertung:

Bezüglich der Aminosäuresequenz heißt es im EPAR zu Benepali: *"The full amino acid sequence of Benepali finished product has been compared to the amino acid sequence encoded by the proposed DNA sequence. The results show that the amino acid sequence of Benepali is identical to that of EU Enbrel."*

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. 16). Es wird beschrieben, dass eine diesbezügliche Heterogenität für monoklonale Antikörper charakteristisch sei. Es bestehe kein Zusammenhang zwischen der Varianz im C-terminalen Lysin und der biologischen Aktivität hinsichtlich der Bindung an TNF-α:
"The relative level of the Lys variant in Benepali is lower than that in EU Enbrel indicating that most of the Lys on the C-terminus of Benepali has been found cleaved. The heterogeneity of

C-terminal residues is a characteristic of therapeutic monoclonal antibodies and C-terminal Lys variation that is known not to impact PK profiles. Results from the TNF-α binding functional assay demonstrate that C-terminal Lys content has no impact on TNF-α binding activity."
Im EPAR zu Erelzi wird in der Tabelle auf S. 19 unter dem Parameter Primärstruktur die Aminosäuresequenz zwischen Enbrel und Erelzi als identisch angegeben.
Hinsichtlich des Aspektes der Variabilität am N- und C-Terminus ergeben sich unterschiedliche Anteile an Leu-Pro bzw. Lys. Die C- und N-terminale Struktur wird dennoch als vergleichbar eingestuft (S. 20).
Auf S. 17 wird ausgeführt: *"With regard to the variability of the N- and C-terminus, minor differences were observed, but these differences were shown to have no impact on safety or efficacy."* Es ergeben sich auch hier folglich keine klinisch relevanten Unterschiede.

4. Einwand:

Biogen

Berücksichtigung therapeutisch bedeutsamer unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten (§ 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V)

Trotz identischer Wirkstoffe kann die galenische Zubereitung einzelner Arzneimittel verschieden sein, was wiederum eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit der Arzneimittel zur Folge haben kann.[…]

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 kann[10].

Bewertung:

Es liegen keine Anhaltpunkte für therapierelevant unterschiedliche Bioverfügbarkeiten der von der Festbetragsgruppe umfassten Arzneimittel vor. Vielmehr ist den Fachinformationen der einbezogenen Präparate die identische Angabe im Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften zu entnehmen, dass die absolute Bioverfügbarkeit 76 % beträgt. (Fachinformationen Enbrel 25 mg, Stand 07/2018, Benepali 25 mg, Stand 2/2018, Erelzi 25/50 mg, Stand 6/2017)

Daher ist keines der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Etanercept 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.

[10] So auch: Dierks, „Ähnlich aber nicht gleich – Rechtliche Aspekte biotechnologischer Nachfolgepräparate", in: NJOZ 2013, 1 (9).

5. Einwand:

Biogen

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

[…] Dem Arzt ist durch die Einordnung in die Festbetragsgruppe der Stufe 1 nicht mehr ersichtlich, ob und wie die 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 Herstellungsverfahren[11]. Dies ist in Bezug auf Etanercept 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 sehen[12].
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 geprüft[13].

Bewertung:

Siehe auch Bewertung zu Einwand 1 und 2.

Wie bereits ausgeführt sind gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V i.V.m. 4. Kap. § 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.

---

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

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

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

Die Austauschbarkeit ist ein Kriterium der Aut-idem-Regelung nach § 129 Abs. 1 S. 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 EMA ist bei den Arzneimitteln Benepali und Erelzi zu dem Ergebnis gekommen, dass sie zum Referenzarzneimittel Enbrel hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit keine relevanten Unterschiede aufweisen.

6. Einwand:

Pfizer

Einschränkung der Therapie von Kindern und Jugendlichen

[…] Eine ganz besondere Bedeutung haben naturgemäß altersgerechte Darreichungsformen für Kinder. Dieser Gesichtspunkt ist dem Gesetzgeber so wichtig, dass er ihn mit dem Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMVSG) ausdrücklich für die Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 gesetzlich verankert hat (vgl. § 35 Abs. 1 Satz 4 SGB V). Die Vorschrift hat hauptsächlich appellativen Charakter, da sich das Gebot einer ausreichenden und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung – siehe oben – bereits aus § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V i. V. m. §§ 12 Abs. 1, 27 Abs. 1 Nr. 3 SGB V ergibt.

Soweit eine Festbetragsgruppe (auch der Stufe 1) zu einer Einschränkung von medizinisch erforderlichen und zweckmäßigen Verordnungsalternativen für Kinder führt, muss der G-BA dies bei der Bildung der Festbetragsgruppe berücksichtigen, wenn er nicht zu einer rechtsfehlerhaften Ausübung seines Ermessens kommen möchte.

Diese Pflicht folgt auch daraus, dass der G-BA gemäß § 2 Abs. 2 SGB I dazu gehalten ist, bei Ausübung eines ihm zustehenden Ermessens die Leistungsrechte der Versicherten möglichst weitgehend zu verwirklichen. Danach ist bei Ausübung von Ermessen stets diejenige Regelungsmöglichkeit zu bevorzugen, die die Leistungsrechte der Versicherten weitestgehend verwirklicht. Auch dieser zentrale Grundsatz des gesamten Sozialversicherungsrecht würde verletzt, wenn der G-BA im vorliegenden Falle kindergerechte Darreichungsformen nicht im Rahmen seiner Festbetragsgruppenbildung berücksichtigen würde.

Therapieeinschränkung für Kinder und Jugendliche mit Körpergewicht unter 62,5 kg innerhalb geplanter Festbetragsgruppe
Die geplante Festbetragsgruppe führt jedoch zu einer spürbaren Therapieeinschränkung für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 62,5 kg, weswegen die geplante Gruppenbildung in dieser Form rechtswidrig ist:

In die gegenständliche Festbetragsgruppe (Gruppe 1, Stufe 1) wurden Etanercept-haltige Arzneimittel der folgenden parenteralen Darreichungsformen eingeordnet:

- Injektionslösung
- Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

	ENBREL®	**BENEPALI®**	**ERELZI®**
Darreichungsformen	Lyophylisat 10 mg, 25 mg Fertigpen 25 mg, 50 mg Fertigspritze 25 mg, 50 mg	 Fertigpen 50 mg Fertigspritze 25 mg, 50 mg	 Fertigpen 50 mg Fertigspritze 25 mg, 50 mg
Dosierung Erwachsene	25 mg / 2x Woche ODER 50 mg / 1x Woche	25 mg/ 2x Woche ODER 50 mg / 1x Woche	25 mg / 2x Woche ODER 50 mg / 1x Woche
Dosierung Kinder / Jugendliche	0,4 mg/kg KG/ 2x Woche ODER 0,8 mg/kg KG / 1x Woche	-	-
Darreichungsformen für Kinder / Jugendliche <62,5kg KG	Lyophylisat 10 mg, 25 mg	Anwendung nicht möglich	Nicht geeignet

Die Darreichungsformen von Benepali® stehen nur als Fertigspritze mit der Stärke 25 mg, und als Fertigspritze mit der Stärke 50 mg und als Fertigpen mit der Stärke 50 mg zur Verfügung. Daher ist es nicht möglich, Benepali® bei Kindern und Jugendlichen, die weniger als eine volle 25 mg- oder 50 mg-Dosis benötigen, anzuwenden. Kinder und Jugendliche, die eine andere als eine volle 25 mg- oder 50 mg-Dosis benötigen, dürfen Benepali® nicht erhalten. Wenn eine andere Dosis benötigt wird, sind Etanercept-Präparate anzuwenden, mit denen sich eine gewichtsabhängige Dosierung erzielen lässt.

Erelzi® ist ebenfalls nur als 25 mg Fertigspritze und als 50 mg Fertigspritze und Pen erhältlich. Daher ist es für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die weniger als eine feste Dosis von 25 mg oder 50 mg benötigen, nicht geeignet. Kindern und Jugendlichen, die eine andere Dosis als 25 mg oder 50 mg benötigen, sollte Erelzi® nicht verabreicht werden. Wenn eine andere Dosis erforderlich ist, sollten Etanercept-haltige Arzneimittel, mit denen dies möglich ist, verwendet werden.

Die Etanercept-Dosierung basiert bei Kindern und Jugendlichen auf dem Körpergewicht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 62,5 kg sollte unter Verwendung der Darreichungsform „25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ oder der Darreichungsform „10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung“ die genaue Dosis auf mg/kg-Basis verabreicht werden. Die folgenden zugelassenen Anwendungsgebiete sind hiervon betroffen:

- Juvenile seropositive und -negative Polyarthritis (ab 2 Jahre)
- Extended Oligoarthritis (ab 2 Jahre)
- Entesitis assoziierte Arthritis (ab 12 Jahren)
- Juvenile Psoriasis Arthritis (ab 12 Jahren)
- Juvenile Plaque Psoriasis (ab 6 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche unter 62,5 kg Körpergewicht steht nur das in die Festbetragsgruppe eingeschlossene Originatorprodukt Enbrel® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung für eine gewichtsabhängige Dosierung zur Verfügung. Basierend auf dem medianen Körpergewicht entspricht dies männlichen [weiblichen] Kindern und Jugendlichen im Alter unter 15 Jahren [18 Jahren][14].

Für die Behandlung von Kindern unter 25 kg Körpergewicht (männliche und weibliche Kindern im Alter unter 7 Jahre) kann das Originatorprodukt Etanercept 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen besser geeignet sein. Die Wirkstärke 10 mg wird nur vom Originator angeboten. Diese Wirkstärke ist in der Tabelle mit der Preisübersicht zu dieser Festbetragsgruppe in den Tragenden Gründen nicht enthalten. Damit bestätigt der G-BA implizit die besondere Bedeutung des Originatorprodukts Enbrel® für Kinder und Jugendliche.

Therapieeinschränkung für Kinder und Jugendliche mit Körpergewicht unter 62,5 kg außerhalb geplanter Festbetragsgruppe
Aufgrund der gewichtsabhängigen Dosierung für Kinder würde die Bildung der gegenständlichen Festbetragsgruppe zu einer Einschränkung der Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 62,5 kg Körpergewicht führen, da für diese Patienten dann nur die Originatorprodukte, und keine aufzahlungsfreien Therapiemöglichkeiten mit Etanercept zur Verfügung stünden. Insoweit kann der G-BA auch nicht einfach darauf verweisen, dass es außerhalb der geplanten Festbetragsgruppe für Etanercept andere zugelassene Arzneimittel geben würde, die für die genannte Patientenpopulation von Kindern/Jugendlichen unter 62,5 kg eingesetzt werden könnten:

Nach der Rechtsprechung des Landessozialgerichts Berlin-Brandenburg reicht es nicht aus, wenn der G-BA pauschal auf außerhalb der Festbetragsgruppe existierende zugelassene Arzneimittel verweisen würde, die den entsprechenden Patienten zur Verfügung stünden. Wörtlich heißt es in einem aktuellen Urteil des Ersten Senats wie folgt:

„Begründet der Beigeladene [der G-BA] *die Einbeziehung eines Wirkstoffes in eine neue Festbetragsgruppe mit dem Hinweis, dass die Behandlung der Erkrankungen, für welche nur einer der Wirkstoffe im Gegensatz zu (allen) anderen Wirkstoffen der zu bildenden Festbetragsgruppe regulär die Zulassung besitzt, Therapiealternativen zu Behandlung dieser anderen Erkrankungen etwa in Form weiterer Wirkstoffe außerhalb der neu zu bildenden Festbetragsgruppe bestehen, so muss gewährleistet sein, dass diese Alternativen* ***nicht nur theoretisch bestehen****, sondern* ***alle praktisch relevanten Patientengruppen ausreichend versorgen.*** *Nur dann ist klargestellt, dass der Festbetrag ‚im Allgemeinen' eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleistet*" (LSG Berlin, Brandenburg, Urteil vom 11. September 2015, L 1 KR 218/12, Rn. 144).

In den Tragenden Gründen des geplanten Beschlusses finden sich keinerlei Überlegungen zu dieser Frage. Bereits deswegen wäre die geplante Festbetragsgruppenbildung rechtsfehlerhaft. Wenn der G-BA dies im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens noch nachholen würde, hätte er allerdings zu berücksichtigen, dass es für Kinder und Jugendliche unter 62,5 kg Körpergewicht keine therapeutisch gleichwertigen Präparate in der Gruppe der Tumornekrosefaktor (TNF)-Rezeptorfusionsproteine gibt. Die therapeutischen Alternativen für die Behandlung von Kindern in den o.g. Indikationen sind auch in der erweiterten Gruppe der TNF-Inhibitoren

[14] Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth B-M. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Berlin: Robert Koch-Institut; 2013

sehr gering und würden bei Anerkennung als gleichwertige Therapiealternative zur Einschränkung von Therapieoptionen (beispielsweise nach Therapieversagen) führen, abgesehen davon, dass die Gruppe auch in Bezug auf Applikation, Dosis, Nebenwirkungsprofil u.v.m. different ist. Gleiches gilt in noch größerem Maß, wenn man Therapiealternativen außerhalb der TNF-Inhibitoren in Betracht ziehen würde (Biologika, z.B. Interleukin-Hemmer).
In der Gruppe der TNF-Inhibitoren gibt es für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis nur Humira® (Adalimumab) mit Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren. Cimzia® (Certolizumab), Simponi® (Golimumab) und Remicade® (Infliximab) sind für die Behandlung der JIA nicht zugelassen.
Für Kinder und Jugendliche mit extended Oligoarthritis ab einem Alter von 2 Jahren gibt es keine Therapiealternive.
Für Kinder und Jugendliche mit Enthesitis assoziierter Arthritis (ab 12 Jahren), steht lediglich Humira® (ab einem Alter von 6 Jahren) zur Verfügung.
Für Kinder und Jugendliche mit Psoriasis Arthritis, Enbrel® zugelassen ab 12 Jahren, gibt es keine Therapiealternative.
Für Kinder und Jugendliche mit Plaque Psoriasis, Enbrel® zugelassen ab 6 Jahren, gibt es Humira® (ab 4 Jahren) als Therapiealternative.
Das bedeutet für die 5 o.g. juvenilen Erkrankungsgruppen gibt es entweder keine oder lediglich eine Therapiealternative, die im Gegensatz zum TNF-Rezeptorfusionsprotein Etanercept einen monoklonalen Antikörper gegen TNF darstellt und demnach ein anderen therapeutischen Ansatz birgt.
Da gerade bei Kindern und Jugendlichen untersuchte und zugelassene Medikamente auch außerhalb der Festbetragsgruppe 1 selten sind bzw. keine Zulassungen vorliegen, stellt die Zuzahlung von Etanercept eine besondere Härte für diese besonders schützenswerte Patientengruppe dar.

Von der Bildung der gegenständlichen Festbetragsgruppe ist daher abzusehen, da sie für eine Patientengruppe mit eingeschränkter Kostenverantwortung (Kinder und Jugendliche unter 62,5 kg Körpergewicht) eine unzumutbare Belastung darstellt.

Bewertung:

Die zitierte Entscheidung des LSG Berlin-Brandenburg vom 11. September, Az. L 1 KR 218/12, bezog sich nicht auf eine Festbetragsgruppe gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V. Dem BSG-Urteil (BSG, Urt. v. 3. Mai 2018, Az. B 3 KR 7/17 R, Rn. 41) zufolge ist es ausdrücklich keine Anforderung an Festbetragsgruppen der Stufe 1 gemäß § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V (idF des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes – AMVSG) zu gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Die Festbetragsgruppenbildung gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V erfolgt grundsätzlich indikationsunabhängig. Unzutreffend ist darüber hinaus, dass es dem G-BA generell verwehrt wäre, auf Versorgungsmöglichkeiten außerhalb der Festbetragsgruppe zu verweisen.
Unbenommen davon ist ausweislich der den Tragenden Gründen beigefügten Anlage die 10 mg - Wirkstärke mit der Darreichungsform „Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“ nicht von der Festbetragsgruppe umfasst. Die Gruppenbeschreibung wird entsprechend angepasst. Insofern besteht mit dieser Wirkstärke eine Behandlungsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von <= 25 kg.

7. Einwand:

Biogen

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

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 Benepali bedeutende Unterschiede zu Enbrel fest, die bei der Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen sind:
In Bezug auf die klinische Sicherheit wird im Bewertungsbericht Folgendes ausgeführt[15]:

> *„In the pivotal efficacy and safety trial,* ***the patient incidence of injection-site reactions (5.7%) at week 24 appeared lower than expected (36% in Enbrel SmPC)****"*
> (Hervorhebung durch den Verfasser)

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: Benepali) vorliegt.

Bewertung:

§ 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V sieht eine Ausnahme von der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2 und 3 nur für patentgeschützte Wirkstoffe vor, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen bedeuten. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 auf der Ebene desselben (nicht mehr patentgeschützten) Wirkstoffes. Bereits deshalb kann keine therapeutische Verbesserung nachgewiesen werden.

Im Übrigen ergibt sich auch aus der möglichen Nebenwirkung einer Reaktion an der Injektionsstelle kein therapeutischer Vorteil.

Im EPAR zu Benepali wird dazu auf S. 59 ausgeführt:
„In the pivotal efficacy and safety trial, the patient incidence of injection-site reactions (5.7%) at week 24 appeared lower than expected (36% in Enbrel SmPC). This difference could have been at least partly due to an extensive split of the way that such reactions were reported (e.g. injection site erythema, injection site rash, injection site reactions etc.) Grouping of such terms would have resulted in an overall incidence of injection site reactions of 17.2%. Further parameters which could have contributed to the observed variation of risk were the lack of L-Arginine and the lack of latex in the needle shield in Benepali.
A subgroup analysis revealed that their incidence was, not influenced by positive or negative ADA status. All injection site associated AEs were generally mild and resolved within a few days. Therefore even if the exact cause of the observed imbalance could not be established, the CHMP considered that it was not of clinical significance. The incidence of injection site reactions was similar (2 vs 3 events) between Benepali (SB4) and EU Enbrel in the PK study in healthy volunteers."

Im Ergebnis wird von der EMA den angeführten Unterschieden keine klinische Relevanz beigemessen.

---

[15] CHMP Assessment Report vom 19. November 2015; EMA/CHMP/819219/2015, Seite 59.

8. Einwand:

Pfizer

Verstoß gegen Grundsatz der gleichen Teilhabe am Wettbewerb wegen relevanter Unterschiede in der Verträglichkeit

Schließlich verstößt die geplante Festbetragsgruppe gegen den Grundsatz der gleichen Teilhabe am Wettbewerb gemäß Artikel 12 Abs. 1 GG i. V. m. Artikel 3 Abs. 1 GG, da bei den eingeschlossenen Arzneimitteln relevante therapeutische Unterschiede bei der Verträglichkeit bestehen, die einer pauschalen Gleichsetzung dieser Präparate im Rahmen einer Gruppebildung entgegenstehen. Dies verletzt zugleich die Pflicht des G-BA gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V i. V. m. §§ 12 Abs. 1, 27 Abs. 1 Nr. 2 SGB V, eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten zu gewährleisten: […]

Verträglichkeitsunterschiede in Fachinformationen
Zwischen den einzelnen von der gegenständlichen Festbetragsgruppe betroffenen Arzneimitteln existieren therapeutische Unterschiede in Bezug auf Nebenwirkungen.
Ein therapeutischer Unterschied kann nach §35 SGB-V eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads therapierelevanter Nebenwirkungen sein. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und/oder durch Bewertung von klinischen Studien.
Betrachtet man die tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen in den Fachinformationen von Enbrel® 25 mg / 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Stand Januar, 2018, Benepali® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand Februar 2018 und Erelzi® 25 / 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand Juni 2017, fällt folgendes auf: Die nach Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit eingeteilten Nebenwirkungen sind identisch in den Fachinformationen von Enbrel® und Benepali®. Vergleicht man aber diese beiden Fachinformationen mit der von Erelzi® zeigen sich Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen.

Als therapierelevante, schwerwiegende Nebenwirkungen sind zweifelsfrei die peripheren demyelinisierenden Ereignisse (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom) zu werten, da sie neben den klassischen Symptomen zu Beatmungsabhängigkeit während der Akutphase und auch zu bleibenden Ausfällen führen können. Die Angaben zur Häufigkeit der peripheren demyelinisierenden Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8 und 4.4) unterscheiden sich in den Fachinformationen von Erelzi® und Enbrel® / Benepali®.
In den Fachinformationen von Enbrel® / Benepali® finden sich Häufigkeitsangaben zur Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz, die in der Fachinformation von Erelzi® fehlen. Die Angaben zur Häufigkeit einer Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz sind jedoch mit Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformationen für Enbrel® / Benepali®) und werden aus diesem Grund hier nicht weiter diskutiert.
Auch die Angaben zur Häufigkeit der interstitiellen Lungenerkrankungen unterscheiden sich zwischen Erelzi® und Enbrel® / Benepali®.
Weitere Nebenwirkungen, deren Häufigkeitsangaben sich in den Fachinformationen unterscheiden sind entweder als nicht patientenrelevant oder als nicht therapierelevant einzustufen.

Die in den entsprechenden Fachinformationen angegebenen unterschiedlichen Häufigkeiten der peripheren demyelinisierenden Ereignisse widersprechen der Annahme der therapeutischen Vergleichbarkeit, von der auf Basis des Einschlusskriteriums der identischen Primärstruktur von Originator und Biosimilars implizit ausgegangen wird. Allein deswegen muss aus Rechtsgründen von der gegenständlichen Festbetragsgruppenbildung Abstand genommen werden.

Verträglichkeitsunterschiede im European Public Assessment Report
Neben den unterschiedlichen Angaben in den Fachinformationen findet man auch im Assessment Report Benepali® der EMA vom 19. November 2015 mehrere Hinweise auf therapeutische Unterschiede in Bezug auf Nebenwirkungen. Die EMA summiert die klinische Sicherheit von Benepali® darin wie folgt: „A numerical imbalance in […], malignancies and hepatobiliary events was observed in the RA pivotal trial SB4-G31-RA". Im Folgenden soll kurz näher auf die Punkte bösartige Neubildungen (malignancies) und hepatobiliäre Ereignisse eingegangen werden.

Bösartige Neubildungen
Laut Assessment Report Benepali® der EMA vom 19. November 2015 kam es in der Benepali® Gruppe (SB4) bei 4 Patienten (1.3%) zu bösartigen Neubildungen (Adenokarzinom des Magens, Basalzellkarzinom, Brustkrebs, Lungenkrebs) und demgegenüber in der EU Enbrel® Gruppe nur bei einem Patienten (0.3%) zu einer bösartigen Neubildung (invasives, duktales Mamma-Karzinom). Aus diesem Grund sollte der Patient bei jedem Wechsel von Enbrel® auf Benepali® vom behandelnden Arzt über diesen Unterschied in der Häufigkeit bösartiger Neubildungen explizit aufgeklärt werden (Seite 55).

Hepatobiliäre Ereignisse
Laut Assessment Report Benepali® der EMA vom 19. November 2015 existiert ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Systemorganklasse Leber- und Gallenerkrankungen. In der Benepali® (SB4) Gruppe gab es 17 sog. treatment emergent adverse events (TEAEs) bei 11 Patienten (4 mal Cholelithiasis bei 4 Patienten, 3 mal Lebererkrankung bei 3 Patienten, 3 mal Cholezystitis bei 2 Patienten, 2 mal Gallensteine bei einem Patienten und einmal biliäre Kolik, Cholangitis, Cholezystitis, Perforation der Gallenblase und Hypertransaminasenämie bei einem Patienten) während in der EU Enbrel® Gruppe kein Patient ein solches Ereignis hatte (Seite 60).
Zu diesem Ungleichgewicht im Auftreten hepatobiliärer Ereignisse gab es in den Annals of the Rheumatic Diseases vom Juni 2016 einen Leserbrief von Scheinberg und Azevedo. Darin bitten die beiden Rheumatologen die Autoren der Originalpublikation „A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy" die Entscheidung zu kommentieren, warum die Information über das Ungleichgewicht der hepatobiliären Ereignisse nicht in ihrer Publikation erwähnt werden sollte[16]. Scheinberg und Azevedo bewerten den Unterschied bei den hepatobiliären Ereignissen als „signifikant" vor dem Hintergrund, dass die Studienarme sehr ausgeglichen waren. Auch aus diesem Grund sollte der Patient bei jedem Wechsel von Enbrel® auf Benepali® vom behandelnden Arzt über dieses Risiko explizit aufgeklärt werden. Scheinberg und Azevedo stellen am Ende ihres Leserbriefes sogar die Frage, ob nicht alle Patienten, die Benepali® erhalten, vor der Anwendung auf Erkrankungen der Gallenwege untersucht werden sollten[17].

Für die o.g. Nebenwirkungen bestehen therapeutisch relevante Unterschiede zwischen den in die vorgeschlagene Festbetragsgruppe eingeschlossenen Arzneimitteln.

Fehlende Langzeitsicherheitsdaten der Biosimilars
Neben der Unterscheidung der Wirkstoffe auf molekularer Ebene in der Glykosylierung und Tertiärstruktur, unterschiedlichen Hilfsstoffen und der unterschiedlich verfügbaren Wirkstärken

[16] Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(1):51-7

[17] Scheinberg M, Azevedo V. Difference between Enbrel and Benepali treatment groups in 'hepatobiliary disorders'. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(10):e64

sind zwischen den Präparaten ebenfalls klinische bzw. klinisch relevante Unterschiede festzustellen.
Mit der Zulassung eines Biosimilars durch die Zulassungsbehörde wird die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Wirkstoffes im Vergleich zum Originatorprodukt überprüft. Gleichzeitig ist die Datenlage zur Sicherheit der Biosimilars durch die natürlicherweise limitierte Anzahl an Zulassungsstudien und klinischer Erfahrung begrenzt. Dies wird auch von Seiten der EMA, trotz Attestierung einer vergleichbaren Sicherheit, anerkannt und spiegelt sich in den Auflagen zur Beobachtung, Etablierung eines Risiko-Management-Plans und dem Nachreichen weiterer Daten nach erfolgter Zulassung wider. Hintergrund ist, dass die Datenlage zur Sicherheit für seltene, und zeitlich bedingte Nebenwirkungen nicht in den Zulassungsstudien abgebildet werden kann.
Dementsprechend besteht zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein relevanter Unterschied zwischen den Biosimilars und dem Referenzprodukt, der in der klinischen Praxis von Relevanz ist. Enbrel® als Originatorprodukt wird seit über 20 Jahren eingesetzt und wurde in über 330 klinischen Studien untersucht. Diese fundierte Erfahrung wird durch kontinuierliche 10-Jahres-Sicherheitsdaten[18] gestützt. Aus diesen Daten geht ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil hervor, worauf sich der Patient und der behandelnde Arzt verlassen können. Demgegenüber stehen die begrenzten Sicherheitsdaten aus den Zulassungsstudien für Erelzi® [19] mit einem Zeitraum von lediglich 52 Wochen und für Benepali® [20] mit einem Zeitraum von bis zu 2 Jahren.

Betrachtet man die im EPAR vorgelegten Sicherheitsdaten von Erelzi® sticht hervor, dass folgende Sicherheitsereignisse im Vergleich zu Enbrel® erhöht waren: Neoplasien (6 Fälle unter Erelzi®, 1 Fall unter Enbrel®); Pilzinfektionen (4 Fälle unter Erelzi®, 0 Fälle unter Enbrel®) – Sicherheitsereignisse, die zum einen auf die immunsuppressive Natur zurückzuführen sind, zum anderen aber auch zeitlich sensitiv sind und in Langzeitsicherheitsdaten erfasst werden müssen, um diese Unterschiede besser zu charakterisieren. Numerisch war in den vorgelegten Daten des EPARs von Benepali® die Rate an Malignomen erhöht im Vergleich zu Enbrel®. Auch die erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen im Bereich hepatobiliäre Erkrankungen (17 Fälle unter Benepali® bei 0 Ereignissen unter Enbrel®) bestärkt die Auffassung, dass es, um eine Signifikanz dieser Ereignisse und die damit verbundenen Bedenken auszuräumen, der Erhebung von Langzeitdaten bedarf, die erst in den nächsten Jahren durch Daten aus Registern sowie ggfs. Langzeitverlängerungsstudien vorgelegt werden können. Gerade aufgrund der unterschiedlichen Aminosäuresequenzen können Langzeitsicherheitsdaten des Originators nicht für die Biosimilars extrapoliert werden.
Vor dem Hintergrund dieser Unklarheiten in Bezug auf die Langzeitsicherheit und seltenen unerwünschten Ereignissen kann von einer Vergleichbarkeit der Biosimilars zu dem Originatorprodukt, die die Grundlage der Festbetragsgruppenbildung bildet, nicht ausgegangen werden.
Die oben aufgeführten Unterschiede in wichtigen Nebenwirkungen erhalten zusätzlich Relevanz auf klinischer Ebene, wenn man berücksichtigt, dass die Wirkung von Erelzi® unzu-

[18] Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, Schiff MH, Martin RW, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. Arthritis care & research. 2011;63(3):373-82

[19] Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. The British journal of dermatology. 2017;176(4):928-38

[20] Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Stasiuk B, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(12):1986-91

reichend bei Patienten mit eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion untersucht ist. Zusätzlich wurden für Benepali® laut EPAR keine Untersuchungen in einzelnen Populationen wie ältere Menschen eingereicht (Seite 59).
Das Fehlen von Daten zu Wirkung und Sicherheit von Biosimilars in unterschiedlichen Patientenpopulationen spiegelt sich auch in der Praxis wider, wo Originatorprodukt und Biosimilars unterschiedlich eingesetzt werden. Nach einer Publikation von Strangfeld et al. von Daten aus dem RABBIT-Register auf dem European League Against Rheumatism (EULAR) Kongress 2018 zeigt sich, dass Enbrel® häufiger bei Patienten mir mehr relevanten Komorbiditäten eingesetzt wird[21]. RABBIT ist das deutsche Register zur Langzeitbeobachtung der Therapie mit Biologika, Biosimilars und Januskinase (JAK)-Inhibitoren bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Das Projekt wurde 2001 vom Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen und dem Kompetenznetz Rheuma initiiert. RABBIT ist in die internationale Forschung eingebunden und kooperiert mit den anderen europäischen Registern.

Bewertung:

§ 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V sieht eine Ausnahme von der Festbetragsgruppenbildung in Stufe 2 und 3 nur für patentgeschützte Wirkstoffe vor, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen bedeuten. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 auf der Ebene desselben (nicht mehr patentgeschützten) Wirkstoffes. Bereits deshalb kann keine therapeutische Verbesserung nachgewiesen werden.

Im Übrigen können anhand der Fachinformationen keine wesentlichen Unterschiede in den Häufigkeiten der Nebenwirkungen festgestellt werden.

Auch die EMA kommt zusammenfassend sowohl für Benepali als auch für Erelzi zu dem Ergebnis, dass die Arzneimittel hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils mit Enbrel vergleichbar sind.

EPAR zu Benepali:

"2.6.1 Discussion on clinical safety
[…] Most of the AEs were mild or moderate in severity; only 1 event was severe and 2 events in 2 subjects were considered related to the investigational product. Six events from 4 subjects were reported as SAE.
The observed imbalance in the SOC hepatobiliary events in the Benepali (SB4) treatment arm was caused by a higher incidence of biliary disorders. Further investigations revealed that biliary risk factors were more common in the Benepali (SB4) compared to the Enbrel treatment arm. It was therefore concluded, that the observed difference in the incidence of AEs in the SOC "hepatobiliary events" was not treatment related.
Malignancies were reported in five subjects in the pivotal study: four subjects in the Benepali (SB4) treatment group (basal cell carcinoma, breast cancer, gastric cancer and lung cancer metastatic) and 1 subject in the Enbrel treatment group (invasive ductal breast carcinoma). While the mode of action of TNF alpha inhibitors could influence the incidence of malignancy, the difference between the two treatment arms is perceived as too low to conclude on a significant difference.

[21] Strangfeld A, Baganz L, Herzer P, Braun J, Gräßler A, Zink A. THU0192 Retention rates for etanercept: comparing the original with a biosimilar. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(Suppl 2):315-6

2.6.2. Conclusions on the clinical safety
The size of the safety database and duration of exposure is considered appropriate for the evaluation of the general safety profile of Benepali. The safety profile observed for etanercept was consistent with previous studies in these study populations of RA patients and healthy volunteers and this class of drugs.
A numerical imbalance in injection site reactions, malignancies and hepatobiliary events was observed in the RA pivotal trial SB4-G31-RA. However, the numbers involved were small and a thorough review of all available data suggested that the observed difference were most likely chance findings. Rare adverse reactions known for Enbrel, such as malignancies, will also be closely monitored as part of the registries which are described in the RMP.
Finally, an extensive analysis of the immunogenicity profile of Benepali has been conducted in the clinical trials, which demonstrated that the immune response to etanercept and its impact on safety and efficacy is comparable between Benepali and Enbrel."

EPAR zu Erelzi:

"2.6.2. Conclusions on the clinical safety
Immunogenicity is low and transient for Enbrel and Erelzi in the Phase I studies. No ADAs were found for GP2015 in the Phase III trial, whereas a few transient ADAs were reported for comparator Enbrel (EU source). This difference regarding immunogenicity in the Phase III trial is not considered clinically meaningful.
The number and nature of adverse events were generally comparable between Erelzi and Enbrel.
Erelzi has comparable safety to Enbrel."

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.

9. Einwand:

Pfizer

Unterschiedliche Handhabung und unterschiedliche Vorsichtsmaßnahmen

Auch die Angaben der Fachinformationen im Kapitel 6.4 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung" und Kapitel 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung" unterscheiden sich. So soll der Patient bei Enbrel® und Erelzi® nach Entnahme aus dem Kühlschrank 15 bis 30 Minuten warten, bis er sich eine Dosis verabreicht, bei Benepali® aber ca. 30 Minuten.
Bei einem Patienten der es gewohnt ist, sich Enbrel® oder Erelzi® nach 15 Minuten zu spritzen, bestände das Risiko, dass er sich Benepali® nach der Hälfte der empfohlenen Zeit verabreicht. Aufgrund der pharmakologischen Unterschiede der Präparate ist daher von der gegenständlichen Festbetragsgruppenbildung Abstand zu nehmen.[…]

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.
Unterschiedliche Handhabungen und Lagerungsvorschriften sind kein Prüfkriterium für die Festbetragsgruppenbildung.

10. Einwand:

AbbVie

Keine ausreichende Evidenz für die Unbedenklichkeit einer nicht medizinisch begründeten Umstellung

Zugelassene Biosimilars haben den Nachweis für eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit erbracht, verglichen mit dem Originalbiologikum.
Bei der Planung einer klinischen Studie zur Untersuchung der nicht medizinisch begründeten Umstellung von einem Originalbiologikum auf ein Biosimilar (oder umgekehrt) sollten einige Aspekte Berücksichtigung finden[22]. Aus unserer Sicht erfüllt jedoch bisher keine der randomisiert kontrollierten Studien alle Kriterien einer guten klinischen Prüfung zur Beurteilung der Auswirkungen einer Umstellung ohne medizinische Indikation (wie z.B. eine ausreichende Power zur Ermittlung möglicher Unterschiede bei der Wirksamkeit während der Umstellungsphase/n, eine Nachbeobachtungsdauer von mehr als 12 Monaten nach der Umstellung, die Therapiebeurteilung aus Patientensicht oder eine Randomisierung zum Zeitpunkt der Umstellung und weitere relevante methodische Merkmale). Bisherige Daten zeigen außerdem, dass die Therapieabbruchraten nach Umstellungen ohne medizinische Indikation, schwanken[23,24,25,26]
Die vollständigen möglichen Auswirkungen einer Umstellung zwischen dem Originalprodukt und dem entsprechenden Biosimilar bleiben ungewiss und weitere gut aufgebaute Studien zur Umstellung mit ausreichender Power erscheinen aus unserer Sicht erforderlich. Bestehende Daten zur Umstellung ohne medizinische Indikation können klinisch relevante Informationen liefern, insbesondere zu kumulativen Erfahrungen mit der Anwendung von Biosimilars in der Praxis.
Die derzeit verfügbaren Daten zur Umstellung ohne medizinische Indikation können allerdings nicht für andere Originalprodukt/Biosimilar-Kombinationen oder einen Wechsel zwischen Biosimilars desselben Originalproduktes verallgemeinert werden.
Zusammenfassend ist AbbVie der Ansicht, dass Patienten nicht ohne medizinische Indikation umgestellt werden sollten, da die Daten für die derzeit auf dem Markt erhältlichen Biosimilars nicht robust sind und eineindeutig hinsichtlich der Auswirkung einer solchen Umstellung auf Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität, insbesondere auf individueller Patientenebene.
Die Datenlage zu mehrfachen Umstellungen zwischen Original und einem oder mehreren Biosimilars ist sogar noch stärker limitiert.
Nach den uns vorliegenden Daten ist zu diesem Thema bisher nur eine klinische Studie durchgeführt worden, die aber aus unserer Sicht keine ausreichende Basis für die Annahme der Unbedenklichkeit von mehrfachen Therapiewechseln bildet. Die EGALITY-Studie untersuchte bei Psoriasis Patienten in der zweiten Phase der Studie (bzw. der Verlängerungsphase) 3 Therapiewechsel zwischen Biosimilar und Referenzprodukt. Diese Studie war designt, die Ähnlichkeit zwischen ERELZI® und ENBREL® basierend auf dem primären Endpunkt (PASI

[22] Faccin F, et al. Expert Opin Biol Ther 2016;16:1445–53

[23] Griffiths CEM et al. Br J Derm 2017;176:928–938;

[24] Emery P, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1986–91

[25] Glintborg B, et al. ACR 2017 P1550

[26] Tweehuysen L, et al. Arthritis Rheumatol 2018;[Epub ahead of print]

75 zu Woche 12) zu zeigen[27‘28]. Gemessen an den kleineren Gruppengrößen nach der Re-Randomisierung zu Beginn der Switching-Phase stellen wir infrage, ob man bezogen auf die 3-fache Umstellung zu einer statistisch untermauerten Schlussfolgerung hinsichtlich der Effekte mehrfacher Umstellungen gelangen kann.
Solange ein ausreichender evidenzbasierter Nachweis nicht erbracht ist, dass es sicher und effizient ist, bei Patienten Etanercept-Biosimilars und das Etanercept-Original gegeneinander einfach oder mehrfach auszutauschen, sollte von einer Zusammenfassung von Etanercept-Produkten in der Festbetragsgruppe 1, Stufe 1 abgesehen werden.
Die Entscheidung des Arztes über eine Therapieoption, welches Produkt der Patient erhält, kann bei Vorliegen einer Festbetragsgruppe dazu führen, dass diese Entscheidung abhängig gemacht wird von der persönlichen Zahlungsfähigkeit des Patienten und nicht von der Wahl der bestmöglichen medizinischen Versorgung.
Würde ein Produkt, welches in der Festbetragsgruppe enthalten ist, den Erstattungspreis nicht auf Niveau des Festbetrages absenken, müssten Patienten neben der gesetzlichen Zuzahlung eine Festbetragsaufzahlung leisten. Dies kann zur Folge haben, dass ein Patient aus rein monetären und nicht aus medizinischen Gründen von einem auf das andere Präparat umgestellt wird. Weitere Preisveränderungen können somit weitere Umstellungen ohne medizinische Indikation mit sich bringen. Die möglichen klinischen Konsequenzen oder mögliche Einflüsse auf die Patientenzufriedenheit können nicht abschließend beurteilt werden, ebenso wie eventuelle Folgekosten für die Gesetzliche Krankenversicherung.
Stattdessen sollte aber, laut EMA *"jede Entscheidung über den Austausch eines Medikamentes durch den verschreibenden Arzt unter Einbeziehung des Patienten und der im Land gültigen Richtlinien getroffen werden[29].* Auch die aktuellen S2e-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zur medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis, kritisieren, dass bei der Einflussnahme von Kostenträgern auf medizinische Entscheidungen das übergeordnete Prinzip der partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patienten oft nicht berücksichtigt wird.[30]
In der aktuellen Neufassung zur Stellungnahme der DGRh zu Biosimilars[31], wird u.a. auch angegeben dass das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die Ansicht vertritt, *„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[32]*.
Bei einem in Kraft getretenen Festbetrag für Etanercept 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

---

[27] Griffiths et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. British Journal of Dermatology (2017) 176: 928–938

[28] Gerdes et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2017, 32, 420–427

[29] EMA. Biosimilars in the EU. (Stand der Abfrage: 27.07.2018 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf:29)

[30] Fiehn et al, 2018. (Stand der Abfrage: 27.07.2018 http://rheuma-badenbaden.de/wp-content/uploads/2018/07/Fiehn-et-al-S2e-LeitlinieRA2018.pdf)

[31] Braun et al., Z Rheuatol 2018;77:81-90

[32] PEI: Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars. (Stand der Abfrage: 27.07.2018 https://www.pei.de/DE/arzneimittel/immunglobuline-monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper/zusatz/position-pei-interchangebility-biosimilars-inhalt.html)

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 Umstellungen ohne medizinische Indikation bei Biologika getroffen werden können, sollte insbesondere ein Therapiewechsel stets medizinisch begründet sein.

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. 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 auch Bewertung zu Einwand 2.

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.

Die vom Stellungnehmer zitierte EGALITY-Studie war die Hauptzulassungsstudie zu Erelzi. Die EMA ist zu dem Ergebnis gekommen, dass Erelzi und Enbrel vergleichbar sind.

Im EPAR zu Erelzi wird auf S. 51 hinsichtlich der Daten zu einem Switch zwischen Enbrel und Erelzi ausgeführt:

“Switching data
The proportion of patients achieving PASI 50, PASI 75, and PASI 90 were overall similar between the pooled continued and pooled switched treatment groups. The PASI 75 and PASI 90 response rates were overall steady over time from Week 12 up to Week 30 for all groups, i.e. switched groups or continuous treatment groups. The results of the analysis on the FAS were similar to those in the PPS.[…]
Neither was there a difference in switchers from Enbrel and switchers from Erelzi, with mean % change from baseline of -88.287 in the switched Erelzi group and -88.517 in the switched Enbrel group at Week 30 (at the end of TP2; PPS), and of -85.574 in the switched Erelzi group and -88.527 in the switched Enbrel group at Week 52 (at the end of the Extension Period).”

In dem vom Stellungnehmer genannten Positionspapier des PEI wird ausgeführt, dass nach derzeitigem Diskussionsstand im CHMP bei der EMA und seinen Arbeitsgruppen Biosimilars grundsätzlich nach erwiesener Äquivalenz und erfolgter Zulassung so eingesetzt werden könnten 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).

11. Einwand:

Lilly

Keine Aut idem-Substitution

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.

Im Gegensatz zu chemisch-synthetischen Arzneimitteln sind bio-technologisch hergestellte Produkte wesentlich komplexer.[…] Bio-technologisch erzeugte Nachahmerprodukte, die sogenannten Biosimilars, unterscheiden sich zum Original durch die Erzeugung in unterschiedlichen Zelllinien. Eine Ausnahme bilden Bioidenticals, die in einer Herstellungsstätte in den gleichen Zelllinien wie das Referenzprodukt hergestellt werden.
Bedingt durch den Syntheseprozess in lebenden Zellen kann es trotz der gleichen Zelllinie zu einer Variabilität des Produktes kommen.[…]

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. Somit sollten Biosimilars bezüglich der Austauschbarkeit in der Apotheke nicht gleich behandelt werden wie Generika, es sollte keine automatische Substitution stattfinden können.

Auch der Rahmenvertrag zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband regelt, dass Originalpräparat und das Biosimilar nicht gegeneinander ausgetauscht werden können.[…]

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.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu den Einwänden 1 und 10.

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

Die Austauschbarkeit ist ein Kriterium der Aut-idem-Regelung nach § 129 Abs. 1 S. 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.

12. Einwand:

Biogen

Festbeträge bei biologischen Arzneimitteln suggerieren eine Beliebigkeit in der Verordnung/Abgabe

- Fertigspritzen / Fertigpens -

In einem Festbetragsmarkt verliert die ärztliche Verordnungsentscheidung an Wert. Die verschiedenen Arzneimittel erscheinen dem Vertragsarzt aufgrund des einheitlichen Preises als beliebig. Bei der Verordnung ist aber die ärztliche Entscheidung ein ganz wichtiger Bestandteil. Die Produkte sind eben nicht generisch, sondern biosimilar. Daher sind Originale und Biosimilars im Rahmen der Aut-Idem-Regelung zurecht in aller Regel nicht austauschfähig. Bei biologischen Arzneimitteln gehen auch die Rahmenvertragspartner davon aus, dass ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nur dann vorliegt, wenn es sich um Bioidenticals handelt, also um Arzneimittel aus derselben Produktionslinie und mit denselben Ausgangsstoffen. Diese Voraussetzungen sind bei Etanercept nicht erfüllt. Diese Differenzierung sollte auch bei der Festbetragsgruppenbildung gelten, da sie die Patientensicherheit in den Vordergrund rückt und den Zulassungsstatus des Arzneimittels, bei dem es sich eben nicht um ein Generikum nach § 24b Abs. 2 AMG, sondern um ein Biosimilar nach § 24b Abs. 5 AMG handelt, berücksichtigt. Aus diesem Grund sollte der Arzt das verordnete biologische Arzneimittel auch namentlich benennen, um sicherzustellen, dass der Patient in der Apotheke auch genau dieses Produkt bekommt. Dies ist umso wichtiger bei Arzneimitteln, die sich der Patient selbst verabreicht. Um eine solche Substanz handelt es sich bei Etanercept. Der Wirkstoff wird je nach Hersteller und Produkt über Fertigspritzen oder Fertigpens verbreicht. Vor allem die Fertigpens unterscheiden sich zwischen den Herstellern erheblich, was einer Austauschbarkeit entgegensteht und auch im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung berücksichtigt werden sollte. Die Folgen der unterschiedlichen Applikation zwischen Benepali und Enbrel werden etwa in dem Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu Benepali dahingehend beschrieben, dass es bei Enbrel im Vergleich zu Benepali zu einer erheblich höheren Anzahl von Reaktionen an der Injektionsstelle gekommen ist[33]:

*"There was **1 (0.3%) patient in the Benepali (SB4) group vs. 17 (5.7%) patients in the EU Enbrel group who reported at least 1 injection site reaction** up to Week 24. In addition, there were 2 (0.7%) patients in the Benepali (SB4) group vs. 17 (5.7%) patients in the EU Enbrel group reporting at least 1 injection site reaction up to Week 52"*

(Hervorhebung durch den Verfasser)

Dem Arzt sollte daher angesichts unterschiedlicher Fertigpens und Fertigspritzen durch eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V nicht suggeriert werden, dass es sich bei den unterschiedlichen Etanercept-Arzneimitteln um beliebig austauschbare Produkte handelt, da er sonst geneigt sein könnte eine Wirkstoffverordnung vorzunehmen. Dies gilt auch deshalb, weil sich die Patientenpopulation zwischen Enbrel und Benepali dahingehend unterscheidet, dass bei dem letztgenannten Arzneimittel eine Anwendung bei Kindern

[33] CHMP Assessment Report vom 19. November 2015; EMA/CHMP/819219/2015, Seite 58: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf.

und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg, die eine andere als eine volle 25 mg- oder 50 mg-Dosis benötigen, nicht vorgesehen ist.
Diese Vorgabe sollte nicht dadurch konterkariert werden, dass dem Arzt durch einen Festbetrag suggeriert wird bei Enbrel und Benepali handele es sich de facto um gleiche Arzneimittel.

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. Dies gilt auch für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg, die eine andere als eine volle 25 mg- oder 50 mg-Dosis benötigen.

Unterschiedliche Applikationssysteme sind grundsätzlich kein Prüfkriterium bei der Festbetragsgruppenbildung. Im Übrigen wird den angeführten Unterschieden hinsichtlich Reaktionen an der Injektionsstelle von der EMA keine klinische Relevanz beigemessen (vgl. Bewertung zu Einwand 8). Auch aus den Fachinformationen ergibt sich kein Unterschied, die Häufigkeit wird sowohl für Enbrel als auch für Benepali mit „sehr häufig“ angegeben (Fachinformationen Enbrel 25 mg, Stand 07/2018, Benepali 25 mg, Stand 2/2018).

13. Einwand:

Pfizer

Fehlinformation und Fehlsteuerung auf Arzt- und Apothekenebene

Vor dem Hintergrund der gegenständlichen Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 ergibt sich die Frage nach der Austauschbarkeit bzw. der Datenlage zum Wechsel von Originatorprodukt zum Biosimilar und/oder vice versa.
Aufgrund der Einheitlichkeit des Begriffs der Wirkstoffgleichheit im SGB V ist bei Festbetragsgruppen der Stufe 1 regelmäßig nicht nur der Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V, sondern auch die Aut-idem-Substitution gemäß § 129 SGB V anwendbar. Gerade weil die beiden letztgenannten Regelungen unstreitig bei biotechnologisch hergestellten Originalen und deren Nachahmerpräparaten grundsätzlich nicht anwendbar sind, kommt es hier zu einer spürbaren Fehlinformation und Fehlsteuerung auf Arzt- und Apothekenebene. Durch die – rechtswidrige – Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 für Etanercept kann dieser Rechtsfehler auch noch auf andere Ebenen „durchschlagen“ und die hiermit verbundenen Verwerfungen noch vertiefen.
Generell wird eine Festbetragsgruppenbildung häufig von den Marktteilnehmern mit einer Austauschbarkeit gleichgesetzt. Diverse Verbände wie DGRh und AdKÄ nehmen dazu umfassend Stellung und gehen von einer Kompatibilität des Wechsels aus ohne Kompromittierung in Wirksamkeit und Sicherheit. Der Eindruck wird erweckt, dass diese Arzneimittel in der Apotheke ohne ärztliche Rückversicherung substituierbar sind. Gemäß der Anlage 1 des Apotheken-Rahmenvertrags nach §129 Abs. 2 SGB V gilt dies jedoch nur für einzelne biotechnologisch hergestellte Substanzen, für die Bioidenticals zur Verfügung stehen. Für die Substituierbarkeit

in der Gruppe von Etanercept Original und Biosimilars mangelt es aber an der Evidenz, während sie z. B. für Infliximab mit einigen randomisiert kontrollierten Studien begründet scheint[34] [35].
Die Gründe für eine Infragestellung der unbedenklichen Austauschbarkeit gehen auf Publikationen des diesjährigen EULAR-Kongresses zurück, bei denen gezeigt wurde, dass 58% der Patienten, die von einem Etanercept-Biosimilar auf das Original zurückgestellt wurden, dies wegen Nebenwirkungen taten, 17% wegen eines Wirksamkeitsverlusts und 25% aufgrund der Kombination beider Faktoren[36]. Diese „real-world" Daten sind vor dem Hintergrund der Pharmakovigilanz-Pläne von besonderer Bedeutung. Dies wird zum Beispiel auch durch folgende Beobachtung deutlich: im Rahmen von „real-world"–Situationen erreichten Patienten, die nach einem nicht-medizinischen Wechsel auf ein Biosimilar nicht angesprochen haben, zu einem hohen Prozentsatz (87,5%) mit der Rückumstellung auf das Originatorprodukt eine Krankheitskontrolle[37]. Alten et al. stellten Daten aus der IQVIA® Datenbank vor, aus denen hervorging, dass 10% der Patienten nach Umstellung auf ein Etanercept-Biosimilar wieder auf das Originalprodukt wechselten, und das die Dynamik über die Zeit anstieg[38]. Insofern bestehen bedeutsame Unterschiede in der gegenwärtigen Praxis, die mit der vorhandenen Datenlage korrelieren.

Diesen und den oben beschriebenen Unterschieden zwischen dem Etanercept Originatorprodukt Enbrel® und den Etanercept Biosimilars muss Rechnung getragen werden, da sie einer Festbetragsgruppenbildung aus medizinischer Sicht entgegenstehen.

Die Einordnung in die Festbetragsgruppe Stufe 1 durch den G-BA suggeriert der Ärzteschaft, dass alle Arzneimittel in dieser Gruppe identisch seien, was bei biologisch hergestellten Arzneimitteln nicht notwendigerweise der Fall ist. Den Ärzten fehlt die Transparenz, ob pharmakotherapeutische Unterschiede der Arzneimittel bei der Gruppenbildung berücksichtigt werden oder nicht. Sie könnten zu dem Schluss kommen, dass die Auswahl der Therapiemöglichkeiten für sie eingeschränkt ist. Die ärztliche Therapiefreiheit basierend auf deren Verordnungserfahrungen muss dahingegen weiterhin gewahrt bleiben. Aufgrund der oben beschriebenen therapeutischen Unterschiede der Präparate ist daher von der gegenständlichen Festbetragsgruppenbildung Abstand zu nehmen.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu den Einwänden 10 und 11.

---

[34] Glintborg B, Sorensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(8):1426-31

[35] Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet (London, England). 2017;389(10086):2304-16

[36] Müskens WD, Rongen-van Dartel SAA, Adang E, van Riel PL. AB0475 The influence of switching from etanercept originator to its biosimilar on effectiveness and and the impact of shared decision making on retention and withdrawal rates. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(Suppl 2):1399

[37] Steel L, Marshall T, Loke M. THU0204 Real world experience of biosimilar switching at the norfolk & norwich university hospital, united kingdom. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(Suppl 2):321

[38] Alten R, Jones H, Curiale C, Meng T, Lucchese L, Miglio C. SAT0201 Real world evidence on switching between etanercept and its biosimilar in rheumatic diseases. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(Suppl 2):961

14. Einwand:

AbbVie

Die Festsetzung eines Festbetrags unterbindet Preiswettbewerb

Nach § 35 Abs. 5 Satz 2 SGB V sollen Festbeträge *„einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen“*. Eine Nivellierung der Preise von Original- und Referenzprodukten, als Folge der Festsetzung von Festbeträgen, ist nicht zielführend. Im Gegensatz zur Förderung des Wettbewerbs wird das Preisniveau vereinheitlicht. Die Erfahrungen mit ähnlichen Festbetragsgruppen (Insuline) bestätigen, dass durch die Festbeträge weiterer Preiswettbewerb unterbunden wird. 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. Zudem ist davon auszugehen, dass bei Festsetzung eines Festbetrags eine Absenkung des Herstellerrabatts verrechnet wird und die potentiellen Einsparungen für die GKV nochmals geringer ausfallen.

BMS

Festbeträge sollen nach §35 Abs. 5 SGB V Wirtschaftlichkeitsreserven ausschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen.
Aktuell werden Etanercept Biosimilars auf Ebene des ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer) mit einem relativ moderaten Abschlag von 19% gegenüber dem Referenzarzneimittel angeboten.
Im Falle einer Festbetragsgruppenbildung würde sich der Festbetrag an den günstigen Versorgungsalternativen orientieren und das Preisniveau entsprechend senken.
Gleichzeitig würde gem. §130a Abs. 1 SGB V auch der Herstellerabschlag von 7% entfallen, sowohl für das Referenzarzneimittel als auch für die Biosimilars. Das ohnehin noch relativ moderate Einsparpotential würde somit weiter reduziert.
Die Bildung einer Festbetragsgruppe für Etanercept widerspricht demnach der Intention des Gesetzgebers. Es ist daher fraglich, ob das zu realisierende Einsparpotential so relevant ist, dass es eine FB-Gruppierung rechtfertigt.

Biogen

Festbeträge sollen nach § 35 Abs. 5 Satz 2 SGB V Wirtschaftlichkeitsreserven ausschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen. Ein effektiver Wettbewerb hat sich in der zukünftigen Festbetragsgruppe noch nicht vollumfänglich entwickelt. Der Markteintritt der ersten Etanercept-Biosimilars erfolgte im Februar 2016. Ende Dezember 2017 hatten die Etanercept-Biosimilars Benepali und Erelzi einen GKV-Versorgungsanteil von 34,1% nach DDD erreicht. Das Erstanbieterprodukt Enbrel hat weiterhin einen Versorgungsanteil von 65,9%. Ein Festbetragssystem in der Anfangsphase des Wettbewerbs hemmt die freie Preisbildung und nimmt Biosimilars ihren Wettbewerbsvorteil, der durch die freie Preisbildung und Preisdifferenzierung zum Original grundsätzlich gegeben ist. Dies zeigen einerseits die Festbeträge für Insuline, für die sich seit dem Bestehen der Festbeträge kein Preiswettbewerb etablieren konnte. Ein weiteres Beispiel für die negativen Folgen für den Wettbewerb in festbetragsregulierten Märkten sind die Epoetine […].

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 Etanercept bestehen Wirtschaftlichkeitspotenziale, wie auch die Stellungnehmer mit Hinweis auf den verhältnismäßig geringen Gesamtumsatz der Biosimilars, der zudem noch regionale Unterschiede aufweist, einräumen.

Die Prüfung, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann, erfolgt unabhängig von Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Unternehmern 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.

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:

Biogen

Bedeutung der Biosimilars als wichtige Behandlungsoption und für Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens

Anders als im generikafähigen Markt entsteht Wettbewerb bei Biosimilars aufgrund der langen Entwicklungszeiten nicht unmittelbar mit dem Tag des Patentablaufs. So stehen bei Etanercept fast zwei Jahre nach Markteintritt des ersten Biosimilars erst insgesamt zwei 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 350 Millionen Euro nur 5,4 %.

Pro Generika

[…] Es bedarf eines regulativen, politischen Umfelds, welches den hohen Investitionskosten und -risiken von Unternehmen für Biosimilars Rechnung trägt und diesen eine faire Chance im Wettbewerb einräumt. Entsprechend empfahlen auch Prof. Dr. Gerd Glaeske, Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig und Prof. Dr. Eberhard Wille et. al. in dem vom BMG in Auftrag gegebenen Gutachten „Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie 2010“ bei

ihren Ausführungen zu Biosimilars, auf die Eingruppierung von Biosimilars zu verzichten, solange kein robuster Wettbewerb zustande gekommen ist.[39] […]

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 14.

16. Einwand:

BMS / BAH

Mehrfachregulierung durch Rabattverträge / regionale Vereinbarungen

Krankenkassen haben flächendeckend Open-House-Verträge für Etanercept ausgeschrieben (16 laufende Open-House Verträge mit einer Marktabdeckung von über 80%), an denen sich sowohl der Originalanbieter als auch die Biosimilaranbieter beteiligen. Über 80% aller Etanercept-Verordnungen sind durch Rabattverträge nach §130a Abs. 8 SGB V preisreduziert.
Auf regionaler Ebene haben die Vertragspartner in den Arzneimittelvereinbarungen Mindestverordnungsquoten für Biosimilars vereinbart.
Vor dem Hintergrund der bereits heute implementierten Instrumente zur Kostendämpfung sollte auf eine Doppel- und Dreifachregulierung verzichtet werden.
BMS sieht die Einführung von Festbeträgen in der aktuellen Konstellation daher als nicht sinnvoll an.

Hexal

Der Etanercept-Markt wird durch verschiedene Maßnahmen reguliert, die alle auf ihre Weise den Markt beeinflussen und steuern:
- Rabattverträge nach §130 a Abs. 8 SGB V und regionale selektive Versorgungsverträge,
- Arzneimittelverordnungsquoten
- und nun der anvisierte Festbetrag.

Die Wirtschaftlichkeit der Etanercept-Produkte wird durch zahlreiche Rabattverträge unterstützt. Mit Datenstand von 06/2018 besteht eine Rabattvertragsabdeckung im Etanercept-Markt von 86%. Das bedeutet nur 14% aller Etanercept-Präparate unterliegen keiner Preisregulierung in Form von Open-House Verträgen durch die gesetzliche Krankenversicherung.[40]
Der Listenpreis als solches, auf den durch die Festbetragsfestsetzung eingegriffen wird, spielt in Summe für die Bewertung der Wirtschaftlichkeit eines Präparates nicht mehr eine übergeordnete Rolle.
Sofern der Festbetrag festgesetzt wird, entfällt für die pharmazeutischen Unternehmer der 7%-ige Herstellerrabatt. Hierdurch wird das Einsparpotential der gesetzlichen Krankenversicherung durch die Festbetragsfestsetzung minimiert.

Biosimilars stehen nicht sofort nach Patentablauf als Versorgungsalternative zur Verfügung und ein effektiver Wettbewerb muss sich erst bilden.

---

[39] Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, „Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie 2010“, Glaeske, Ludwig, Wille et al., Seite 92, abgerufen am 23.1.2017 http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/redaktion/pdf_allgemein/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf)

[40] IMS CMA, 06/2018, GKV-Verordnungen

Der Markteintritt der ersten Etanercept-Bisimilars erfolgte im Februar 2016. Hexal kam als zweiter Biosimilars-Anbieter erst im Juli 2017 auf den Markt.
Der Wettbewerb auf Unternehmensebene ist schwach ausgeprägt mit nur zwei am Markt befindlichen Unternehmen, die Etanercept-Biosimilars auf den Markt bringen und erwirken, dass es eine kostengünstigere Alternative zu dem Originalprodukt gibt, sodass signifikante Einsparungen möglich sind (Reimporte außen vorgelassen, da sie im Sinne der Rezeptbelieferung als zum Originalpräparat identisches Produkt gelten).
Die Etanercept-Biosimilars haben im Mai 2017 (Daten von Januar bis Mai 2017) einen Verordnungsanteil in DDDs im Durchschnitt über alle KV-Regionen von 28,1% erreicht.[41] Der Biosimilar-Markt weist eine kontinuierliche Dynamik auf, welche durch die Daten von Mai 2018 (Daten von Januar bis Mai 2018) belegt ist, denn hier liegt der Biosimilar Anteil bei 48,7%.[42] Es ist somit eine deutliche Steigerung der Biosimilar-Marktanteile zu verfolgen.
Durch die jetzt anvisierte Festbetragsgruppenbildung wird der Preis als Wettbewerbsinstrument für Biosimilar-Anbieter de facto ausgeschaltet und die Ausbildung von ökonomischem Wettbewerb mit Originalprodukten geschwächt.
Wie der § 35 Abs. 5 Satz 2 SGB V feststellt, sollen Festbeträge „einen wirksamen Preiskampf“ auslösen. Durch die Ausbietung des Festbetrages zu diesem frühen Zeitpunkt wird die Marktentwicklung allerdings gehemmt und ein wirksamer Preiskampf wird somit nicht ausgelöst.
Die Möglichkeit, dass sich hier der Wettbewerb noch etablieren kann, ist faktisch nicht mehr gegeben, da sich die Preise auf einem Niveau, dem zukünftig definierten Festbetrag, festsetzen werden. Ein beliebiges Unterbieten des Festbetragsniveaus seitens der Biosimilar-Anbieter ist vor dem Hintergrund der oben erwähnten Mehrfachrabattierungen bei parallel sehr hohem Investitionsaufwand ökonomisch stark limitiert.
Durch weitere zukünftige Patentabläufe von hochpreisigen Biopharmazeutika wird viel Dynamik in dem biosimilaren Markt erwartet, wie zum Beispiel durch den bevorstehenden Patentablauf bei Adalimumab. Allerdings muss den Biosimilars die Chance eingeräumt werden, sich durch einen Preisvorteil am Markt etablieren zu können. Durch die Festsetzung des Festbetrages in dieser frühen Phase des Wettbewerbes, wird dieser Vorteil genommen.

Biogen

Über 94% aller in der GKV verordneten Etanercept-Arzneimittel sind bereits über Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V preisreduziert. Eine Recherche im Elektronischen Amtsblatt der Europäischen Union ergab, dass aktuell eine Vielzahl von Gesetzlichen Krankenkassen die Substanz Etanercept im Rahmen von Open-House-Verträgen ausgeschrieben haben, um Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V zu abzuschließen. 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. Als Alternative zu Festbeträgen erscheint es als sinnvoller einen sich entwickelnden Preiswettbewerb über Verordnungsquoten zu nutzen. So können Preisunterschiede in der Arztsoftware ersichtlich gemacht werden, wobei über regionale Zielvereinbarungen mit Vertragsärzten - etwa in Form von Quoten - das Einsparpotential der Biosimilars zugunsten der GKV realisiert werden könnte. Dieses System bietet den Vorteil, dass der Preiswettbewerb nicht wie bei Festbeträgen durch einen einheitlichen Preis ausgehebelt wird.
[…]

[41] AG ProBiosimilars: NVI (INSIGHT Health), Auswertung nach DDD* in %

[42] AG ProBiosimilars: NVI (INSIGHT Health), Auswertung nach DDD* in %

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.

Pro Generika

Über regionale Zielvereinbarungen für Biosimilars - die auch im Abschlussbericht des Pharmadialogs als zielführendes Instrument hervorgehoben wurden - mit Information und Beratung der Vertragsärzte sowie der Vereinbarung von Zielverordnungsanteilen, realisieren die Krankenkassen die finanziellen Vorteile der Biosimilars bereits erfolgreich. Dieser Weg bietet den Vorteil - anders als das Festbetragssystem -, dass der Preisvorteil der Biosimilars nicht durch einen einheitlichen Festbetrag ausgehebelt wird. Die Implementierung von Zielvereinbarungen belässt die Entscheidung der Umstellung beim Arzt, was ein anerkanntes und geeintes Vorgehen ist.[…]

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 14.

17. Einwand:

Biogen

Unterschiede in der Zulassung

Bei Benepali ist eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 62,5 kg, die eine andere als eine volle 25 mg- oder 50 mg-Dosis benötigen, nicht vorgesehen. Insofern unterscheidet es sich von Enbrel.

Bewertung:

Prüfkriterium für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 ist das Vorliegen einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit (siehe Bewertung zu Einwand 4).

Hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeit von Kindern und Jugendlichen siehe auch Bewertung zu Einwand 6.

18. Einwand:

Biogen

Etanercept ist aktuell Gegenstand einer IQWiG-Bewertung

Die finalen Ergebnisse des durch den GBA initiierten Bewertungsverfahrens des IQWiGs „Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis“[43] sollten mithin abgewartet werden, bevor mit der Festbetragsfestsetzung begonnen wird, auch wenn sich das Verfahren vorwiegend nicht auf den Wettbewerb innerhalb der

[43] GBA, Beschluss vom 24.11.2016: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2759/.

unterschiedlichen Etanercept-Biologika bezieht. Der Vorbericht des IQWiGs liefert jedoch in keiner Weise Argumente, die für eine Austauschbarkeit von Arzneimitteln oder für eine Festbetragsfestsetzung für Etanercept sprechen.

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), d.h. verschiedener Wirkstoffe, 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 Etanercept abzugrenzen ist.

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

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Festbetragsgruppenbildung - Etanercept, Gruppe 1 in Stufe 1

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 29. Januar 2019
von 12.38 Uhr bis 12.54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Lucht-Scheying
Frau Dr. Plenske

Angemeldete Teilnehmerin für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH):**

Frau ten Haaf

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

Frau Voglsamer

Beginn der Anhörung: 12:38 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst einmal bitte ich um Entschuldigung. Es ging jetzt 40 Minuten länger, aber wir hatten vorher zwei relativ umfängliche Anhörungen, die ein bisschen mehr Zeit in Anspruch genommen haben.

Jetzt sind wir in der mündlichen Anhörung zum Entwurf Festbetragsgruppenbildung Etanercept, Gruppe 1, in Stufe 1. Stellungnahmen haben wir dazu zum einen von AbbVie GmbH & Co. KG bekommen, dann von Biogen, von Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KG auf Aktien, von Hexal, von Lilly, von Pfizer Pharma PFE GmbH, vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller und von Pro Generika.

Ich will jetzt nicht alles vorwegnehmen, was gesagt worden ist, um Ihnen auch die Möglichkeit zu geben, dann noch vorzutragen. Im Wesentlichen ist zum einen vorgetragen worden, was wir bereits an anderer Stelle diskutiert haben, dass Biosimilars zwar ähnlich, aber niemals identisch seien und deshalb eben die Voraussetzung der Gleichheit der Wirkstoffe nicht vorliege, weshalb auch eine generische Zulassung nach § 24 b Abs. 2 AMG nicht in Betracht komme. Unterschiedliche Ausgangsstoffe, Herstellungs- und sonstige Varianten hätten eben zur Folge, dass niemals Wirkstoffidentität vorliege. Dies ist eine grundsätzliche Diskussion, die wir, wie gesagt, bereits mehrfach geführt haben und die eben hier auch wieder von Ihnen unisono vorgetragen wird.

Dann verweisen Sie auf den § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V, in dem der Gesetzgeber eben nur solche Arzneimittel gemeint habe, die im zulassungsrechtlichen Sinne als wirkstoffgleich zu qualifizieren seien. Das sei bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln eben niemals der Fall.

Weiter wird auf die Chargenproblematik verwiesen, die ich an dieser Stelle nicht noch einmal ausdrücklich darstellen möchte.

Dann verweisen Sie auf Unterschiede in den EPARs, die aus Ihrer Sicht pharmazeutisch und pharmakologisch insoweit von Relevanz seien, als sie bei einer Festbetragsgruppenbildung zu berücksichtigen seien. Sie verweisen auf Unterschiede in der Aminosäuresequenz, und Sie verweisen darauf, dass trotz identischer Wirkstoffe die galenische Zubereitung einzelner Arzneimittel verschieden sein könne, was wiederum unterschiedliche Bioverfügbarkeit der Arzneimittel zur Folge haben könnte.

Ferner verweisen Sie auf die bei Einordnung in die Festbetragsgruppen der Stufe 1 aus Ihrer Sicht nicht mehr bestehende Freiheit des Arztes, ob hier im Einzelfall im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit dann noch eine Auswahlentscheidung getroffen werden könne; denn die Festbetragsgruppenbildung suggeriere eben fälschlicherweise, dass alle Arzneimittel identisch seien, was zu einer Einschränkung von Therapiealternativen führen könne.

Dann kommt der Punkt, dass die geplante Festbetragsgruppe aus Ihrer Sicht zu einer Therapieeinschränkung für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 62,5 Kilogramm führen könne. Für diese Patienten stehe dann nur das in die Festbetragsgruppe eingeschlossene Originatorprodukt Enbrel 25 Milligramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstel-

lung einer Injektionslösung für eine gewichtsabhängige Dosierung zur Verfügung. Zudem verweisen Sie auf Unterschiede im Nebenwirkungsprofil. Damit haben wir erst einmal im Wesentlichen die Punkte angesprochen.

Jetzt würde ich Ihnen gerne die Möglichkeit geben, auch einzeln Ihre Bedenken bzw. Ihre Anmerkungen hier vorzutragen. Ich muss nur zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Pfizer GmbH müssten Frau Dr. Plenske und Herr Lucht-Scheying da sein – sie sind beide da –, für den Bundesverband der Arzneimittelhersteller Frau ten Haaf – sie habe ich gesehen, ja –, und für Pro Generika ist Frau Voglsamer auch da. – Wer möchte beginnen? – Ich nehme an, Pfizer wird beginnen.

Frau Dr. Plenske (Pfizer): Ich stimme dem zu, was Sie vorgetragen haben, und möchte eigentlich nur noch einmal auf das Thema Kinderindikation – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur, damit kein Missverständnis aufkommt: Ich habe das vorgetragen, was Sie vorgetragen haben. Das war nicht meine Meinung, weil Sie dem zustimmen, was Sie vorgetragen haben.

Frau Dr. Plenske (Pfizer): Nein, Entschuldigung!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nicht, dass das am Ende als meine Meinung protokolliert wird.

Frau Dr. Plenske (Pfizer): Ich unterstreiche noch einmal, was Sie als unsere Meinung vorgetragen haben, möchte aber auf die Kinderindikation noch einmal gesondert eingehen, weil es da in der Tat so ist, dass Kinder unterhalb von 62,5 Kilogramm Körpergewicht eben mit keinem anderen Präparat als Enbrel therapiert werden könnten. Daher wäre unser Vorschlag, die 10 und die 25 Milligramm Lyophilisat eben nicht in die Festbetragsgruppe einzuschließen. – Wenn es dazu Fragen gibt, können wir das gern diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Jetzt gucke ich: Pro Generika, Bundesverband der Arzneimittelhersteller; möchten Sie noch ergänzen? – Ja, bitte schön, Frau Voglsamer.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Vielen Dank für die Gelegenheit. Wir würden gern noch einmal unterstreichen, dass im Zuge des aktuellen Gesetzgebungsverfahrens auch viel diskutiert worden ist, wie man Biosimilars in der Versorgung unterstreichen kann und dass es eben aktuell keinen robusten Wettbewerb für den Wirkstoff Etanercept gibt.

Wie wir in unseren Ausführungen noch einmal dargelegt haben, sehen wir bei der Festsetzung einer Festbetragsgruppe eine Gefahr für den kompletten Wettbewerb. Deswegen bitten wir Sie, die gesamte Gruppe hinsichtlich ihrer Bildung noch einmal zu überdenken. Hierzu haben wir Ihnen verschiedene Gutachten zitiert, unter anderem von Professor Wasem, der auch noch einmal auf die verschiedene Anbietervielfalt in den Biosimilarmärkten als wichtigen Punkt für die Versorgungssicherheit hinweist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann haben wir Frau ten Haaf. Möchten Sie ergänzen?

Frau ten Haaf (BAH): Ergänzen möchte ich nicht, aber noch einmal auf die Stellungnahme hinweisen. ... (akustisch unverständlich) Ich glaube, Sie hören mich auch so.

Ich weise auf die verschiedenen Steuerungsinstrumente und darauf hin, dass wir der Meinung sind, dass eine Festbetragsgruppenbildung zu dem jetzigen Zeitpunkt aufgrund der fehlenden Evidenz auch wegen der Austauschbarkeit noch nicht angezeigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Dann schaue ich in die Runde: Gibt es Fragen? – Bitte schön, Patientenvertretung.

Herr Kunz: Ich habe eine Frage an die Firma Pfizer. Machen die Produktinformationen der Etanercept-Präparate auf den dermatologisch-wissenschaftlichen Hinweis aufmerksam, dass innerhalb der Gruppe der Etanercept-Präparate nicht hin- und hergetauscht werden soll, weil keine belastbaren Daten zu den Folgen, insbesondere zur Antikörperbildung gegen den Antikörper, vorliegen?

Frau Dr. Plenske (Pfizer): Kurze Antwort: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Weitere Fragen? – Bitte.

Herr Kunz: Frage an Pro Generika: Welcher Schaden entsteht der GKV, wenn trotz bester Information, Erklärung und Unterrichtung des Verordners keine Adhärenz beim Patienten erreicht wird und dieser wegen Angst oder Verwirrung und gegebenenfalls anderer Applikation des anderen Produkts Etanercept nicht injiziert und der Arzt keine PASI-Reduktion feststellt und deswegen auf ein anderes Biologikum wechselt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Falls Pro Generika den potenziell hier in den Raum gestellten möglichen Schaden der GKV meint einschätzen zu können, kann Pro Generika die Frage beantworten, gerne. Aber da waren ein paar Hypothesen drin, die ich so spontan a) nicht nachvollziehen und b) auch nicht in ein klassisches Dezimalsystem umrechnen könnte. – Aber bitte, gerne.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Ich möchte mir jetzt nicht anmaßen, etwas zu können, was Sie nicht können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auch das gibt's. Da gibt es viel. Aber das müsste jetzt schon ganz gut kommen.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Nein, eine genaue Aufstellung kann ich Ihnen eben aufgrund der verschiedenen Hypothesen in Ihrer Fragestellung nicht ad hoc leisten. Was ich Ihnen aber mit auf den Weg geben möchte, ist auf jeden Fall, dass wir uns ganz klar für den Austausch beim Arzt starkgemacht haben und eben davon ausgehen, dass die Aufklärung durch den Arzt ein entscheidender Punkt der Therapie ist und dass die Patienten nur mit Unterstützung des Arztes eben auch in den verschiedenen Devices geschult und in ihrer Therapie unterstützt werden können. Deswegen gehen wir davon aus, dass die Ärzte sehr wohl dazu in der Lage sind, den Patienten in seiner Therapie optimal zu unterstützen, egal, für welches Präparat er sich innerhalb seiner Therapiehoheit entscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Unbeschadet des Umstandes, was am Ende von den Änderungsanträgen angenommen wird, konnten wir ja der Presse entnehmen, dass die Frage

der Austauschbarkeit und der Stelle, an der ausgetauscht wird, jetzt offensichtlich vom Gesetzgeber wieder temporär, möglicherweise partiell, vielleicht auch temporär dauerhaft in dem Sinne, wie Sie es eben beschrieben haben, beantwortet werden solle. Während ja zunächst bei Biosimilars von der Austauschbarkeit in der Apotheke ausgegangen worden war, hat man da offensichtlich jetzt im Gesetzentwurf noch Veränderungen vorgenommen.

Da sage ich eben: Die Frage der Austauschbarkeit ist eine andere Frage als diejenige, ob wir jetzt hier über eine Festbetragsgruppe entscheiden; denn die Frage der Austauschbarkeit ist eben der Festbetragsgruppenbildung nachgelagerte, ureigene ärztliche Entscheidung. Das haben wir ja auch schon einmal im Austausch von öffentlichen Presseerklärungen zum Gegenstand einer Erörterung gemacht, und deshalb möchte ich hier ausdrücklich auf diesen Punkt hinweisen. Die Frage der Festbetragsgruppenbildung hat überhaupt nichts damit zu tun, was der Doktor dann am Ende auf sein Rezept schreibt und ob er dann in bestimmten Fällen sagt, weil es jetzt eine Festbetragsgruppe gibt, tausche ich aus. Das ist eine Erwägung, die der Arzt dann in der eigenen Verantwortung unbeschadet der bestehenden Festbetragsgruppe zu treffen hat. – Dies sei gesagt, nur damit das auch noch mal sauber protokolliert ist, falls es danach dann eben doch noch einmal eine öffentliche Disputation über diese Fragestellung geben sollte. – Bitte.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Aber auch der Gesetzgeber hat in seinem bisher aktuellsten Gesetzestext – jedenfalls so, wie es mir vorgelegen hat – noch einmal darauf hingewiesen, dass es eben jetzt noch einmal eine dreijährige Frist geben soll, in der zum einen wissenschaftliche Daten gesammelt werden sollen, eben zu dieser Fragestellung, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Voglsamer (Pro Generika): – aber eben auch, um die Entwicklung des gesamten Marktumfeldes der Biologika nicht zu gefährden und da ein gesundes Wachstum zu ermöglichen. Wie Sie an unserer Stellungnahme sehen können, beschneidet schon eine solche Festbetragsgruppe diese Entwicklung im großen Maße.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kommt immer darauf an, wie man gesundes Wachstum definiert; da gibt es unterschiedliche Auffassungen. Die einen sehen Dinge als Retardierung an, die bei anderen normal sind. Gesundes Wachstum, das diskutieren wir dann an anderer Stelle. Es müsste ja auch genehmigt werden, wenn wir sie so bilden. – Okay.

Weitere Fragen? – Das sehe ich an der Stelle nicht. Dann können wir es kurz und schmerzlos machen. – Also, wie gesagt: Es ist jetzt kein Zeichen der Missbilligung. Wir haben ja Ihre Stellungnahmen, und die Nummer müssen wir natürlich durchdiskutieren. Die Frage der generellen Austauschbarkeit haben wir ja auch schon einmal diskutiert; das ist ja nicht die erste Debatte dazu.

Wir müssen uns insbesondere mit den Kinderdarreichungsformen beschäftigen. Das ist ein Punkt jenseits der generellen Lyrik. Die Frage, ob man das generell bei biologischen Arzneimitteln machen kann, haben wir beantwortet. Aber die Kinderproblematik werden wir uns noch einmal vornehmen. – Danke schön, dass Sie da waren. Damit beende ich die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 12:54 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Vom 18. April 2019

Inhalt

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

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

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 5. Juli 2018
BAnz AT 05.07.2018 B1

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 12. Juni 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 12. Juni 2018 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

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

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
  - Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 (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 Gemeinsamen Bundesausschusses 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 3. Juli 2018 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen 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-Dateien

bis zum 3. August 2018

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 die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

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

Berlin, den 12. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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:
Kna/BaA (2018-05)

Datum:
03. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2018-05

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX
- Festbetragsgruppenbildung
  - o Etanercept, Gruppe 1, in Stufe 1 (Neubildung)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X
- Festbetragsgruppenbildung
  - o Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.04.2018 bzw. 01.05.2018) 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

3. August 2018

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.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Vom 12. Juni 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2018 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 „Etanercept, Gruppe 1“ in Stufe 1 eingefügt:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Etanercept
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“

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 12. Juni 2018

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 Etanercept, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 12. Juni 2018

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 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 Absatz 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 12. Juni 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

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

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Etanercept
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung“

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

Alle von der Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Etanercept, 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 Absatz 1 Satz 8 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. Mai 2018 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2018 die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Neubildung der Festbetragsgruppe beraten und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	14. Mai 2018	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	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 Absatz 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 Absatz 2 SGB V

Nach § 35 Absatz 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
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

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

Berlin, den 12. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Festbetragsstufe 1

Festbetragsgruppe:

Etanercept — Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

parenterale Darreichungsformen (> 10 mg)

Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung *

* 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 .

Preis- und Produktstand: 01.04.2018 / Verordnungsdaten: 2017

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Etanercept, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 152,2 (Basis 2017)
Umsatz (in Mio. EURO): 599,7

Wirkstärke (w)				25			25			25			50		50	
Darreichungsform				IJLG			IJLG1			PULV			IJLG		IJLG1	
Packungsgröße				4	8	24	4	8	24	4	8	24	4	12	4	12
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.													
ETANERCEPT AAHA PFIZER		0,00	100,00										1.781,99	5.231,35		5.231,35
ETANERCEPT ABACUS BIOGEN	0,48	0,32	100,00										1.429,49	4.212,80	1.429,49	4.212,80
ETANERCEPT ABACUS PFIZER	1,73	1,14	99,68	882,83	1.763,50	5.204,64							1.626,03	5.017,11	1.699,14	5.052,01
ETANERCEPT ACA PFIZER	0,11	0,07	98,55										1.693,63	5.045,67	1.635,89	5.011,60
ETANERCEPT ADEQUA BIOGEN		0,00	98,48										1.430,25		1.430,25	
ETANERCEPT ADEQUA PFIZER	0,02	0,01	98,48										1.755,04	5.016,50	1.764,72	5.051,80
ETANERCEPT ADL PFIZER		0,00	98,46										1.753,86			
ETANERCEPT ALPHA PFIZER	0,00	0,00	98,46	883,44									1.746,80	5.081,09	1.755,70	
ETANERCEPT AXICORP BIOGEN	0,40	0,26	98,46										1.430,25	4.212,93	1.430,25	4.212,93
ETANERCEPT AXICORP PFIZER	1,27	0,83	98,20	882,83	1.763,47	5.213,91				883,55	1.764,33	5.171,18	1.753,00	5.017,73	1.739,59	5.052,03
ETANERCEPT BB PFIZER	0,01	0,00	97,37										1.701,01	5.069,00		
ETANERCEPT BERAG BIOGEN		0,00	97,36										1.429,46	4.212,78	1.429,46	4.212,78
ETANERCEPT BERAG PFIZER	0,53	0,35	97,36	840,33	1.729,64								1.717,53	5.167,87	1.700,37	5.057,56
ETANERCEPT BIOGEN	51,25	33,68	97,01		1.446,16	4.231,35							1.446,16	4.231,35	1.446,16	4.231,35
ETANERCEPT CANOMA PFIZER	0,06	0,04	63,33										1.743,39	5.122,46	1.764,72	5.077,05
ETANERCEPT CC BIOGEN	0,13	0,08	63,29										1.429,54	4.212,87	1.429,54	4.212,87
ETANERCEPT CC PFIZER	1,10	0,72	63,21	861,74	1.764,57	5.213,94				883,49	1.764,22	5.213,94	1.626,04	5.016,50	1.707,11	5.051,43
ETANERCEPT DOC PFIZER	0,14	0,09	62,49	861,81	1.748,60					883,54	1.500,34		1.711,39	5.052,36		
ETANERCEPT EMRA HEXAL		0,00	62,40										1.430,25	4.213,03		
ETANERCEPT EMRA PFIZER	1,42	0,94	62,40	884,54									1.753,00	5.122,87	1.739,59	5.077,17
ETANERCEPT EURIM BIOGEN	0,04	0,03	61,46										1.430,26	4.215,42	1.429,49	4.212,80
ETANERCEPT EURIM PFIZER	1,22	0,80	61,44	884,54	1.766,07								1.765,96	5.215,42	1.755,04	5.198,52
ETANERCEPT EUROPEAN PFIZER	0,18	0,12	60,63	878,30	1.748,85	5.147,83							1.700,25	5.021,34	1.626,19	5.053,03
ETANERCEPT HAEMATO BIOGEN	0,41	0,27	60,51										1.430,25	4.213,67	1.430,25	4.213,05
ETANERCEPT HAEMATO PFIZER	1,23	0,81	60,24	873,02	1.764,08	5.215,44							1.727,30	5.201,34	1.747,56	5.193,01
ETANERCEPT HEXAL	1,83	1,20	59,43	728,57	1.446,16	4.231,34							1.446,16	4.231,35	1.446,16	4.231,35
ETANERCEPT INOPHA PFIZER	0,00	0,00	58,23										1.754,89	5.213,84	1.764,72	5.200,34
ETANERCEPT KOHL BIOGEN	0,61	0,40	58,23										1.430,27	4.215,43	1.430,27	4.215,43
ETANERCEPT KOHL PFIZER	1,87	1,23	57,83	884,57	1.764,08	5.213,91				883,68	1.766,06	5.199,50	1.766,06	5.215,42	1.755,04	5.198,98
ETANERCEPT MEDICO PFIZER	0,06	0,04	56,60										1.759,82	5.011,53	1.759,82	5.044,70
ETANERCEPT MEVITA PFIZER		0,00	56,56	885,85												
ETANERCEPT MILIN PFIZER	0,03	0,02	56,56	873,01									1.715,04	5.081,07	1.766,08	5.215,44
ETANERCEPT NMG PFIZER	0,02	0,02	56,54											5.215,42		5.198,98
ETANERCEPT ORI BIOGEN	0,12	0,08	56,52										1.430,27	4.212,93	1.430,27	4.212,93
ETANERCEPT ORI HEXAL		0,00	56,45										1.430,25		1.430,25	
ETANERCEPT ORI PFIZER	1,31	0,86	56,45	884,57	1.766,08	5.215,44							1.753,00	5.122,87	1.739,59	5.077,17
ETANERCEPT PARANOVA BIOGEN	0,01	0,00	55,59										1.430,25	4.213,03	1.430,25	
ETANERCEPT PFIZER	84,57	55,58	55,58	900,48	1.782,00	5.231,36	900,48	1.782,00	5.231,36	900,48	1.782,00	5.231,36	1.782,00	5.231,36	1.782,00	5.231,36
Summen (Vo in Tsd.)	152,15			2,52	6,27	6,90	0,04	0,04	0,03	0,87	1,95	1,59	20,03	61,51	11,89	38,52
Anteilswerte (%)				1,66	4,12	4,54	0,02	0,03	0,02	0,57	1,28	1,05	13,17	40,43	7,82	25,31

Abkürzungen:

Darreichungsformen

Kürzel	Langform
IJLG	Injektionslösung
PULV	Pulver / Pulver für ein Konzentrat / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster

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
Beispiel für Zeitschriften-artikel	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/
Beispiel für Buchkapitel	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
Beispiel für Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Beispiel für Internetdoku ment	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
Beispiel für HTA-Doku-ment	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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Verteiler

Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Absatz 3a SGB V/§ 35 Absatz 2 SGBV

Stand: 1. Januar 2018

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838265

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen: hn/
BaA (2018-05)

Datum:
7. Januar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

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

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX bezüglich der

Festbetragsgruppenbildung
- **Etanercept, Gruppe 1, in Stufe 1**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

am 29. Januar 2019
um 12:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 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 **15. Januar 2019** 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. PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

- Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen