

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

Vom 11. Februar 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	6

1. Rechtsgrundlage

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. Zur Umsetzung des Regelungsauftrags erhält der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere regelt der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Verfahrensordnung.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V für die ärztliche Verordnung Hinweise zur „Austauschbarkeit“ von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (sog. Biosimilars) unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zu geben, wird mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie § 40a eingefügt

Position A+B1	Position B2
und hierzu eine Anlage VIIa mit Informationen zum Zulassungsstatus von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln sowie zu diesen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Biosimilars) ergänzt.	.

Da der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V Hinweise auf Verordnungsebene gibt, wird die durch den Austausch auf Apothekenebene nach § 129 Absatz 1 SGB V geprägte Begrifflichkeit der „Austauschbarkeit“ durch die hinsichtlich der Vorgaben zur ärztlichen Verordnung zutreffende Bezeichnung der „Umstellung“ ersetzt. Dies dient der Klarstellung und Abgrenzung von der Austauschbarkeit auf Apothekenebene. Die Ein- und Umstellung der Arzneimitteltherapie mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln soll durch den ärztlichen Verordner gesteuert werden, während die Austauschmöglichkeit auf Apothekenebene aufgrund der durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 9. August 2019 (BGBl. I, S. 1202) vorgenommenen Änderungen zunächst nicht Gegenstand der Hinweise sein soll (BT-Drucks. 19/8753, S. 62).

Mit § 40a werden die Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnung für die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel konkretisiert. Dabei wird zunächst klargestellt, dass im Rahmen der Einstellung auf ein biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel die ärztliche Therapiefreiheit einerseits aber auch die allgemeinen Vorgaben zur wirtschaftlichen Ordnungsweise andererseits gelten. Sowohl die Einstellung als auch die Umstellung auf ein preisgünstiges Arzneimittel darf nur im Rahmen der zugelassenen Anwendungsgebiete erfolgen. Hierbei hat die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt einer wirtschaftlichen Ordnungsweise insbesondere dadurch zu entsprechen, dass die Patientinnen und Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel eingestellt werden.

Position A	Position B1+B2
Patientinnen und Patienten können außerdem einmalig vom	Patientinnen und Patienten können außerdem auch auf ein preisgünstiges im

<p>Referenzarzneimittel auf ein preisgünstiges im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimitteln im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG umgestellt werden.</p>	<p>Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimitteln im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG umgestellt werden.</p> <p>Im Verhältnis eines Referenzarzneimittels zu seinen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG kann daher auch die (Rück-)Umstellung auf das Referenzarzneimittel erwogen werden, sofern dieses preisgünstiger ist.</p>
<p>Im Gegensatz zum einfachen Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar ist der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar und zurück bisher nur wenig untersucht worden und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen weiterhin¹. Daher sollten derartige Therapiewechsel in Registern überwacht werden¹.</p> <p>In „Real-Life“-Studien hat sich gezeigt, dass bis zu 30 % der Betroffenen nach dem Therapiewechsel die Behandlung mit dem Biosimilar abbrechen². Dieser unerwartet hohe Anteil an Therapieabbrüchen wird vor allem dem sogenannten „Nocebo-Effekt“ zugeschrieben. Um die Therapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden sollten daher mehrfache Therapiewechsel nur aus medizinischer Notwendigkeit durchgeführt werden. Darüber hinaus können sich die einzelnen Arzneimittel hinsichtlich der Injektionsvolumina, der Handhabung und der Packungsausstattung unterscheiden. Es steht zu befürchten, dass mehrfache Therapiewechsel auch aus diesen Gründen Anwendungsfehler und Nicht-Adhärenz begünstigen.</p>	

Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse des Versicherten besteht, sollen im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnung vorrangig verordnet werden. Ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrigt sich in diesen Fällen, da die Wirtschaftlichkeit insofern über die Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten hergestellt wird.

1 Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, Breedveld FC; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2):165-174

2 Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, et al. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:727–40

Position A	Position B1+B2
<p>Laut EMA³ kann ein Biosimilar ein günstigeres Sicherheitsprofil als sein Referenzarzneimittel haben. So zeigt das Etanercept Biosimilar Benepali nach 24 und 52 Wochen etwa achtmal weniger Injektionsreaktionen als das Etanercept-Referenzarzneimittel Enbrel^{4,5}. Es liegen jedoch bisher keine Informationen vor, wie sich die Sicherheitsprofile zweier Biosimilars zueinander verhalten. Bei einer Umstellung von einem Biosimilar mit einem besseren Sicherheitsprofil als das Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar mit einem Sicherheitsprofil, das demjenigen des Referenzarzneimittels entspricht, entsteht ein erhöhtes Sicherheitsrisiko für die Betroffenen. Vor diesem Hintergrund sollte eine Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar solange vermieden werden, bis Evidenz vorliegt¹, die belegt, dass die Umstellung der beiden Biosimilars untereinander kein erhöhtes Sicherheitsrisiko für die Betroffenen darstellt. Ein medizinisch erforderlicher Wechsel unter biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln mit identischer Wirkstoffbezeichnung ist generell möglich.</p>	<p>Nach § 40a Absatz 4 kann eine Umstellung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Einerseits soll die ärztliche Auswahl der Arzneimittel bei der Verordnung von Arzneimitteln generell wie auch bezogen auf die Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nicht eingeschränkt werden. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist darüber hinaus davon ausgehen, dass mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Umstellung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.</p>
<p>Unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte können die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt von einer Umstellung auf ein preisgünstiges Arzneimittel absehen. In Absatz 5 werden beispielhaft Aspekte aufgeführt, die gegen eine Umstellung sprechen können. Unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation kann ein Absehen von einer Umstellung gerechtfertigt sein, wenn die aus wirtschaftlichen Gründen zu erwägende Umstellung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten unter den genannten Aspekten nicht zumutbar ist. Die Aspekte unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), unterschiedliche Applikationswege (z. B.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation kann ein Absehen von einer Umstellung gerechtfertigt sein, wenn die aus wirtschaftlichen Gründen zu erwägende Umstellung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten aus medizinischen und therapeutischen Gründen nicht zumutbar ist. Abhängig von der konkreten Behandlungssituation können unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte medizinische Gründe oder eine besondere Therapiesituation gegen eine Umstellung sprechen. Medizinische Aspekte, die gegen eine Umstellung auf ein preisgünstiges biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel sprechen, sind unter anderem in</p>

3 European Medicines Agency, Guideline on similar biological medicinal products, 2014

4 Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasiene R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2093-2101

5 Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasiene R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):51-57

<p>oral, parenteral) und unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) der Arzneimittel werden in Absatz 5 ergänzend aufgeführt, auch wenn sie vor dem Hintergrund der aktuell geltenden „Guideline on similar biological medicinal products“³ und den darin enthaltenen Grundsätzen bezüglich einer Zulassung von Biosimilars zum jetzigen Zeitpunkt nicht erforderlich sind, da die Dosierung und die Applikationsform von Biosimilar und Referenzarzneimittel gleich sein müssen („The posology and route of administration of the biosimilar must be the same as those of the reference medicinal product“). Mit der Aufnahme dieser Aspekte soll möglichen zukünftigen Entwicklungen Rechnung getragen werden.</p>	<p>der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien sowie eine instabile Therapiesituation der Patientin oder des Patienten. Sind die für die Patientin oder den Patienten benötigten Wirkstärken nicht verfügbar, so kann dies ebenfalls gegen eine Umstellung sprechen. Unterschiede in Hinblick auf die Darreichungsform bzw. die Kombination aus Darreichungsform und Behältnis oder unterschiedliche Anwendungsmodalitäten (Eigenanwendung durch Patienten oder Angehörige vs. ärztliche Anwendung) der Arzneimittel sprechen nicht generell gegen eine Umstellung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt, können aber unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte ebenfalls einer Umstellung entgegenstehen. Unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), unterschiedliche Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) sind unter Berücksichtigung der aktuell geltenden „Guideline on similar biological medicinal products“³ und den darin enthaltenen Grundsätzen zur Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zum jetzigen Zeitpunkt bei Referenzarzneimittel und Biosimilar nicht zu erwarten („The posology and route of administration of the biosimilar must be the same as those of the reference medicinal product“). Sofern dennoch entsprechende Zulassungen erteilt werden, können diese Unterschiede gleichermaßen (patientenindividuell) gegen eine Umstellung sprechen.</p>
--	---

Position A+B1	Position B2
<p>In Anlage VIIa werden für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen es mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG oder mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, die Zulassungszusammenhänge informatorisch abgebildet. Die Anlage soll</p>	

den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Die Zusammenstellung dient als Informationsgrundlage und hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Verordnerin oder den Verordner auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Einbeziehung weiterer Biosimilars Rechnung zu tragen.	
---	--

Auf Verlangen erhält der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere zum Austausch mit den zuständigen Bundesoberbehörden wird in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt werden.

3. Verfahrensablauf

Über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wurde in der Sitzung einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 17. Juni 2019, 15. Juli 2019, 12. August 2019, 2. September 2019, 30. September 2019, 4. November 2019, 27. November 2019, 16. Dezember 2019 und 13. Januar 2020 über die Änderung von Abschnitt L der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Der Beschlusssentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 11.02.2020 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11.02.2020 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	17.06.2019 15.07.2019 12.08.2019 02.09.2019 30.09.2019 04.11.2019 27.11.2019 16.12.2019 13.01.2020	Beratung über die Änderung der AM-RL
UA Arzneimittel	11.02.2020	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

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

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

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

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

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

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

Berlin, den 11. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken