



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 20. November 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
	1. Bewertungsgrundlagen.....	3
	2. Bewertungsentscheidung.....	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	4
	1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	5
	1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	5
	1.2 Mündliche Anhörung.....	5
	2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	5
	2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	5
	2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	6
	2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	6
	3. Auswertung der Stellungnahmen.....	8
	3.1. Einwände zur pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit.....	8
	3.2. Einwände zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten.....	33
	3.3. Einwände zur therapeutischen Verbesserung.....	50
	3.4. Einwände zur Berechnung der Vergleichsgrößen.....	57
	3.5. Einwände zur Wirtschaftlichkeit der Festbetragsgruppenbildung.....	68
	3.6. Sonstige Einwände.....	74
	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	83
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation.....	97

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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.

2. Bewertungsentscheidung

Siehe Tragende Gründe unter 2. Eckpunkte der Entscheidung.

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
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 07.10.2019 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

Mit Datum vom 20. Juli 2020 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.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

Die Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH war nicht einzuladen, da sie nicht zu den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern gehört. Sie vertreibt kein Arzneimittel mit einem von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoff. Ein generelles Stellungnahmerecht aller pharmazeutischen Unternehmer unabhängig von deren konkreter Betroffenheit durch die beabsichtigte Regelung ist nach § 35 Abs. 2 SGB V nicht vorgesehen. Daher fehlt es an der für die Durchführung einer mündlichen Anhörung erforderlichen Berechtigung i. S. d. § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V, zu dem vorliegenden Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen.

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	31.10.2019
AMGEN GmbH	04.11.2019
BIO Deutschland e. V.	04.11.2019
Biogen GmbH	05.11.2019
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	04.11.2019
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	04.11.2019
Hexal AG	04.11.2019
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.11.2019
Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG	03.11.2019
Mylan Germany GmbH	04.11.2019
Pfizer Pharma GmbH	04.11.2019
Pro Generika e. V.	04.11.2019
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.11.2019
UCB Pharma GmbH	04.11.2019

2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Dr. Malte Wolff Stefan Rath
AMGEN GmbH	Prof. Dr. Oliver Ebert Hanna Brüggemann
Biogen GmbH	Walter Röhler Maximilian Tremmel
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Dominic Fister Dr. Sascha Gotthardt
Hexal AG	Dr. Markus Müller Rudolf Poß
MSD Sharp & Dohme GmbH	Dr. med. Helena Löffler Wolfgang Junker
Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG	Dr. Nadja Tafferner Dr. Ingrid Spohr
Mylan Germany GmbH	Janine Büchel Ingo Werner
Pfizer Deutschland GmbH	Dr. med. Pascal Klaus Heiko Lucht-Scheying
UCB Pharma GmbH	Dr. Wojciech Dombrowsky Othmar Mayer
BIO Deutschland e. V.	Michael Kahnert
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	Petra ten Haaf
Pro Generika e. V.	Gloria von Schorlemer

2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie, Wolff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie, Rath	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen, Ebert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen, Brüggemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Biogen, Röhler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Biogen, Tremmel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fresenius, Fister	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fresenius, Gotthardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hexal, Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hexal, Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD, Löffler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD, Junker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Mundipharma, Tafferner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mundipharma, Spohr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mylan, Büchel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mylan, Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer, Klaus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer, Lucht- Scheying	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
UCB, Dombrowsky	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UCB, Mayer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
BIO, Kahnert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B.A.H., ten Haaf	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pro Generika, von Schorlemer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1. Einwände zur pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit

1. Einwand

Unterschiede in Molekülstruktur, Wirkmechanismus sowie in Herstellungs- und Formulierungsvarianten

Abbvie

Zwar gehören „alle einbezogenen Wirkstoffe zur Wirkstoffgruppe der Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren (ATC-Code L04AB)“, die einzelnen Moleküle weisen jedoch erhebliche strukturelle Unterschiede auf: Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird. Etanercept ist ein rekombinantes humanes Fusionsprotein. Certolizumab Pegol ist ein Fab-Fragment, das an Polyethylenglycol konjugiert wurde. Golimumab ist hingegen ein humaner monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird.

Diese unterschiedlichen strukturellen Eigenschaften der Wirkstoffe spiegeln sich in der Heterogenität der kinetischen Bindungsparameter wider. Abhängig von ihrer molekularen Struktur binden die dargestellten Wirkstoffe an verschiedenen Bindungsstellen im Zielmolekül bzw. an verschiedene TNF-Polymere. Neben der Struktur können auch die Unterschiede in der Dosierung, der Pharmakokinetik und der Immunogenität die Wirksamkeit und Sicherheit beeinflussen¹.

[Abb., Tab.]

Es ist festzustellen, dass es beobachtbare Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit, wie z.B. die fehlende Wirksamkeit von Etanercept bei Morbus Crohn, Sarkoidose sowie der Wegener-Granulomatose, gibt. [...]

Biogen

[...] Die Herstellungs- und Formulierungsvarianten zwischen den einzelnen TNF-α-Inhibitoren sind unterschiedlich was zu unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen führt. [...]

Es besteht eine Reihe von belegten Unterschieden zwischen Etanercept, und Adalimumab:

- Zunächst einmal sind die Bindungsaviditäten unterschiedlich. Etanercept bindet in einem Verhältnis von 1:1 und Adalimumab in einem Verhältnis von 2-3:1.
- Daneben sind die Clearance-Raten für die zwei Substanzen verschieden: Für Etanercept ist sie 13-mal höher als für die Adalimumab, was für diesen Wirkstoff zu einem höheren Steady-State führt.

¹ Tracey D; Klareskog L; Sasso EH; Salfeld JG; Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. Pharmacology & Therapeutics / 117 (S 244–279) / 2008/

- Adalimumab hat einen etwas anderen Wirkmechanismus als Etanercept: Adalimumab geht mit einer Antikörper-vermittelten Zellyse einher, was bei Etanercept nicht der Fall ist.
- Adalimumab wiederum hemmt die Interferon-gamma-Expression, während dies für Etanercept nicht zutrifft.
- Es bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Kinetik und des Wirkmechanismus zwischen den TNF-Blocker-Kategorien. Diese Unterscheidungszeichen erklären eventuell die ersichtlich unterschiedlichen Inzidenzen für die mit Granulom Bildung einhergehenden Infektionen.

Die Studie von Daniel E. Furst (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16884970?dopt=AbstractPlus>) zu diesen Unterschieden ist bedeutsam vor dem Hintergrund, dass die aktuell vom GBA geplante FB-Gruppenbildung den Eindruck erweckt, alle TNF- α -Blocker wären gleich. Dies ist nach Auffassung von Biogen nach nicht der Fall, sonst gäbe es beispielsweise keine Wirksamkeit eines zweiten TNF- α -Blockers nach Unwirksamkeit eines ersten, was aber mittlerweile durch eine größere Zahl von Studien belegt ist.

Es handelt sich daher bei den TNF- α -Inhibitoren nicht um Wirkstoffe mit einer pharmakologischen Vergleichbarkeit. Unterschiedliche Ausgangsstoffe, Anwendungsgebiete und Nebenwirkungen (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) bedingen, dass eine Vergleichbarkeit nicht vorliegt.

Hexal

Trotz ihrer ähnlichen Wirkungsweise gibt es Unterschiede im strukturellen Aufbau der TNF- α -Inhibitoren.

Die Struktur der TNF- α -Inhibitoren ist schematisch in Abbildung 1 zu sehen. [...]

- Adalimumab und Golimumab sind vollständige humane, bivalente IgG1 monoklonale Antikörper.
- Certolizumab pegol ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab-Fragment, welches kovalent mit einem Polyethylenglykol verbunden ist.
- Etanercept ist ein gentechnisch hergestelltes Fusionsprotein, das aus einem Dimer der extrazellulären Bestandteile von menschlichem TNFR2 besteht, welches mit dem Fc-Teil des menschlichen IgG1 fusioniert ist⁴.

Obwohl allen TNF- α -Inhibitoren gemein ist, die Signalweiterleitung von TNF- α zu hemmen, ergeben sich aufgrund ihrer unterschiedlichen molekularen Strukturen Unterschiede in diversen Punkten. Die wichtigsten Unterschiede sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Auf diese wird im Einzelnen in der folgenden Ausführung näher eingegangen. Rot markiert hervorgehoben sind Besonderheiten der einzelnen TNF- α -Inhibitoren.

[Tabellarische Übersicht]

MSD

Etanercept unterscheidet sich in der Wirkstoffklasse von den übrigen TNF-Inhibitoren Adalimumab, Golimumab und Certolizumab pegol. Während die Wirkstoffe Adalimumab und Golimumab humane monoklonale TNF α -Antikörper sind, handelt es sich bei Etanercept um einen TNF-Decoy-Rezeptor. Etanercept ist ein dimeres, chimäres Fusionsprotein aus der Ligandenbindungsdomäne des p75-TNF-Rezeptors und dem Fc Teil eines humanen IgG1-Antikörpers. Der Wirkmechanismus beruht auf der Eigenschaft als löslicher TNF-Rezeptor sowohl TNF α als auch TNF β in einem Substrat-Rezeptor-Komplex zu binden und kompetitiv die Bindung an membranständige, endogene p75- & p55-TNF-Rezeptoren zu hemmen.

Adalimumab und Golimumab als monoklonale TNF α -Antikörper binden allein TNF α und bilden einen Antigen-Antikörper-Komplex im Gegensatz zu einem Substrat-Rezeptor-Komplex.

[...] Sowohl Etanercept als auch Certolizumab pegol unterscheiden sich essentiell von den übrigen TNF-Inhibitoren Adalimumab und Golimumab. Eine Zusammenfassung dieser Arzneistoffe zu einer Festbetragsgruppe ist somit aus pharmakologischer Sicht ungenau und unzureichend.

BAH

Zwischen den vier Wirkstoffen der vorgesehenen Festbetragsgruppe gibt es deutliche Unterschiede im Hinblick auf ihre pharmakologischen Eigenschaften und infolgedessen auch in ihrem Zulassungsstatus, wie den EPARs bzw. den Fachinformationen als offizieller Quelle entnommen werden kann. [...] Eine bedeutsame Differenzierung zeigt sich in der Immunogenität (Ausmaß der Bildung von anti-drug antibodies ADA), die bei Etanercept am geringsten und bei Adalimumab am stärksten ausgeprägt ist. Die Immunogenität beeinflusst direkt die Dosierung (verstärkte ADA-Bildung erfordert höhere Dosierung), die über die Wirkstärke unmittelbar in den Festbetrag einfließt. Damit modifiziert dieser Parameter die effektiv in der Therapie erforderliche Dosis.

Mylan

Die für die Gruppenbildung vorgesehenen Substanzen unterscheiden sich signifikant in ihrer chemischen Struktur.[...]

Es ist festzustellen, dass es sich nur bei vier der fünf dargestellten Inhibitoren um Antikörper des TNF-alpha handelt, während der fünfte (Etanercept) ein Fusionsprotein darstellt. Schon insofern handelt es sich nicht um eine einheitliche Gruppe von Wirkstoffen, da diese über unterschiedliche molekularbiologische Mechanismen ihre Wirkung entfalten.[...]

Adalimumab bildet Komplexe mit gelöstem TNF-alpha als Trimer. Auch für Golimumab ist eine ähnliche Bindungsstöchiometrie wahrscheinlich, da es sich ebenfalls um ein zweiwertiges IgG1-Molekül handelt. Certolizumab pegol hingegen besteht nur aus einem pegylierten Fab' Fragment ohne Fc-Teil, und ist somit monovalent. Ihm fehlt daher die Eigenschaft, mit Antigenen Komplexe auszubilden und damit große supramolekulare Komplexe zu bilden.

Diese Unterschiede sind relevant für die Wirksamkeit. So wurde bei Certolizumab pegol eine bessere Gewebepenetration festgestellt. Des Weiteren wird diesem Antikörper ein Fehlen der antikörperabhängigen (ADCC) oder zellvermittelten (CDC) Zytotoxizität zugeschrieben sowie eine verminderte Immunantwort durch neutrophile Granulozyten und eine geringere Produktion von Superoxiden im Vergleich zu allen anderen TNF-alpha-Inhibitoren²

Die vier Antikörper Adalimumab, Infliximab, Golimumab und Certolizumab pegol inhibieren alle TNF-alpha, reagieren aber nicht mit Lymphotoxin (LT α = TNF-beta). Sie sind somit als TNF-alpha spezifisch anzusehen.

Etanercept hingegen neutralisiert sowohl TNF-alpha, als auch Lymphotoxin. Die Wirkweise von Etanercept insgesamt wird sogar speziell auf diesen Dualismus zurückgeführt [...].

Pfizer

[...] Etanercept kann nicht als chemisch verwandt mit Adalimumab, Golimumab und Certolizumab angesehen werden.

2 Hyunbo Shim. One target, different effects: a comparison of distinct therapeutic antibodies against the same targets. EXPERIMENTAL and MOLECULAR MEDICINE, Vol. 43, No. 10, 539-549, October 2011

Damit verbunden ist auch ein pharmakodynamischer Unterschied: Die zwei monoklonalen Antikörper Adalimumab und Golimumab sowie das PEG-konjugierte Antikörper-Fab-Fragment Certolizumab blockieren nur TNF- α , während das Rezeptor-Fusionsprotein Etanercept zusätzlich LT- α hemmt.

[...]

Dimere lösliche Rezeptoren wie Etanercept haben eine höhere Avidität zu TNF- α als monomere Rezeptoren und sind deshalb potentere kompetitive Inhibitoren der TNF-Bindung an dessen Zellrezeptoren³.

[...]

Im Gegensatz zu den monoklonalen Antikörpern Adalimumab und Golimumab bewirken Etanercept und Certolizumab keine Komplementaktivierung und führen nicht zur Zelllyse.

Die teilweise unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften von Etanercept (keine antigranulomatöse Wirkung) im Vergleich zu den anderen TNF- α -Inhibitoren bedingen eine Differenzierung hinsichtlich der Anwendungsgebiete dieser Wirkstoffe (keine Indikation bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen für Etanercept) und wirkt sich auch auf die Sicherheit bei der Anwendung (geringeres Risiko granulomatöser Infektionen bei Etanercept).

Pro Generika

[...] Es handelt sich bei den TNF- α -Inhibitoren nicht um Wirkstoffe mit einer pharmakologischen Vergleichbarkeit. Unterschiedliche Ausgangsstoffe, Anwendungsgebiete und Nebenwirkungen (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) bedingen, dass eine Vergleichbarkeit nicht vorliegt. Die verschiedenen Moleküle können sich nicht regelhaft ersetzen.

Sanofi-Aventis

Die vier Wirkstoffe in der Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren weisen entscheidende Unterschiede hinsichtlich ihrer molekularen Struktur auf. Zudem werden sie in unterschiedlichen Dosisintervallen verabreicht und zeigen eine unterschiedliche Halbwertszeit.

Bewertung

Als Aufgreifkriterium für die Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 wird der ATC-Code herangezogen. Danach werden alle in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe demselben Wirkprinzip zugeordnet (L04AB – Tumornekrosefaktor alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren).

Den Wirkstoffen ist ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein. Sie binden an das proinflammatorisch wirkende Zytokin TNF-alpha und neutralisieren dessen biologische Funktion, indem sie die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockieren. Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten TNF-alpha-Inhibitoren aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in den Anwendungsgebieten „Axiale Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis, rheumatoide Arthritis“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Eine alle Aspekte der Wirkstoffe betreffende, vollständige Übereinstimmung wird mit den Regelungen in der Verfahrensordnung für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 nicht

³ Kaymakcalan et al. Comparisons of affinities, avidities, and complement activation of adalimumab, infliximab, and etanercept in binding to soluble and membrane tumor necrosis factor. Clin Immunol. 2009; 131 (2): 308-16

gefordert. Unterschiedliche molekulare Strukturen, Herstellungsverfahren oder Ausgangsmaterialien stehen dabei einer Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 nicht entgegen. Unterschiede in der Pharmakokinetik und –dynamik sind zwar als Kriterium für die Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V grundsätzlich relevant, stehen aber in diesem Fall einer pharmakologischen Vergleichbarkeit der einbezogenen Wirkstoffe ebenfalls nicht entgegen (siehe dazu Bewertung zu den nachfolgenden Einwänden). Ob sich aus den genannten Unterschieden ein möglicher therapeutischer Vorteil ergibt, ist anhand der Ergebnisse der klinischen Studien zu bewerten (vgl. Einwände zur therapeutischen Verbesserung).

2. Einwand:

Unterschiede in den Fc-Regionen

Hexal

Auswirkung auf zellvermittelte Zytotoxizität:

Certolizumab pegol besitzt keine Fc-Region, so dass keine CDC (complement-dependent cytotoxicity, komplementabhängige Zytotoxizität) oder eine ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität) ausgelöst werden kann. *In vitro* Studien konnten zeigen, dass Adalimumab und Etanercept eine CDC und ADCC induzieren, wobei im direkten Vergleich der beiden TNF- α -Inhibitoren diese bei Etanercept nur gering ausfällt. Bei Etanercept scheint sich die Fc-Region sterisch und in der Konformation zu der Fc-Region von Adalimumab zu unterscheiden. Aufgrund dieser Unterschiede bindet die Fc-Region von Etanercept mit geringerer Affinität an den neonatalen Fc-Rezeptor auf Effektorzellen, was eine Erklärung für die verringerte zytotoxische Wirkung von Etanercept sein könnte⁴. Auch bezüglich der Apoptoseinduktion zeigten sich in *in vitro* Untersuchungen Unterschiede zwischen den TNF- α -Inhibitoren. Während Adalimumab und Etanercept zu einer erhöhten Rate an apoptotischen Zellen führten, war dies bei der Behandlung mit Certolizumab pegol nicht der Fall⁵. Auch Golimumab ist durch seine Fc-Region in der Lage, eine CDC, ADCC oder apoptotische Mechanismen zu induzieren, allerdings fehlt hier noch der direkte Vergleich mit den anderen TNF- α -Inhibitoren.

Auswirkung auf Schwangerschaft und Stillzeit:

[...] Certolizumab pegol unterscheidet sich hier von den anderen TNF- α -Inhibitoren, da diesem Inhibitor die Fc-Region fehlt. Der aktive transplazentale Transport von Immunglobulin G (IgG) von der Mutter zum Kind wird durch den Fc-Rezeptor vermittelt. Aufgrund des Fehlens einer Fc-Region bei Certolizumab pegol wird bei einer Therapie mit diesem folglich eine Plazentagängigkeit minimiert.

(Siehe darüber hinaus Einwand 15.)

Auswirkung auf Halbwertszeit und Therapieintervalle

Auch die Plasma-Halbwertszeit (HWZ) der TNF- α -Inhibitoren unterscheidet sich zum Teil signifikant. Während die HWZ von Adalimumab, Golimumab und Certolizumab pegol ca. 2

4 Tracey D et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008 Feb;117(2):244-79. Epub 2007 Oct 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155297>

5 Mitoma H1 et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1248-57

Wochen beträgt, hat Etanercept nur eine HWZ von ca. 70 Stunden. [...] Die kürzere HWZ könnte beispielsweise vorteilhaft sein, wenn ein rascher Behandlungsabbruch aufgrund von Komorbiditäten, einer anstehenden Operation oder eines grippalen Infekts notwendig wird.

Mit der kürzeren HWZ erklären sich auch die relativ kurzen Therapieintervalle von Etanercept (2x bzw. 1x pro Woche) verglichen mit Golimumab (1x pro Monat), Adalimumab und Certolizumab pegol (1x alle 2 Wochen bzw. 1x pro Monat).

MSD

[...] Da neben der Inhibition von TNF α auch die weiteren beispielsweise Fc-vermittelten Wirkungen patientenindividuell unterschiedliche Wirksamkeiten der TNF-Inhibitoren bedeuten, kann Certolizumab pegol nicht mit Adalimumab und Golimumab zusammengefasst werden^{6 7}.

Bewertung:

Ob sich aus den genannten Unterschieden bezüglich der Fc-Region ein möglicher therapeutischer Vorteil ergibt, ist anhand der Ergebnisse der klinischen Studien auf Basis patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten. In vitro-Studien sind für die Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet.

Ein Nachweis für eine therapeutische Verbesserung liegt jedoch nicht vor (vgl. Einwände 24-28).

Insgesamt zeigen auch die Ergebnisse im Abschlussbericht des IQWiG über die Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [A16-70], dass zwischen den TNF-alpha-Inhibitoren keine wesentlichen Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten bestehen. Jedenfalls ergeben sich keine Belege für therapierelevante Unterschiede, die eine Ausgruppierung eines der vier Wirkstoffe aus der vorliegenden Festbetragsgruppen rechtfertigen würden.

Zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Bewertung zu Einwand 15. Zur Pharmakokinetik siehe Bewertung zu Einwand 5.

3. Einwand:

Unterschiede in der Bildung der TNF- α -Inhibitor-Komplexe

Hexal

Weiterhin zeigen sich auch Unterschiede in der Bildung der Komplexe zwischen TNF- α -Inhibitoren und TNF- α . Als bivalente monoklonale Antikörper können Adalimumab und Golimumab zwei TNFs gleichzeitig binden, während Etanercept nur mit einem TNF einen Komplex bilden kann, was zu kleineren 1:1 Komplexen führt. Diese kleineren Komplexe könnten eine Erklärung für die vergleichsweise geringe Immunogenität von Etanercept sein. Bei der Komplexbildung von Certolizumab pegol mit TNF- α kommt es zur 1:1-Bindung des Inhibitors an TNF- α .

Zusätzlich zu der Bindung von TNF- α ist Etanercept auch der einzige der TNF- α -Inhibitoren, der auch lösliches und membrangebundenes Lymphotoxin bindet. Lymphotoxin bindet an den gleichen Rezeptor wie TNF und kann somit, wie TNF, proinflammatorische Signalwege

6 Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (10/2019)
7 S. Horton, C. Walsh, P. Emery. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opinion on Biological Therapy 2012, 12:2, 235-249, <https://doi.org/10.1517/14712598.2012.645533>

induzieren. Weiterführende *in vivo* Studien über die funktionelle Konsequenz dieser Komplexbildungen sind noch ausstehend.

Bewertung:

Ob sich aus den genannten Unterschieden bezüglich der Bildung von TNF- α -Inhibitor-Komplexen ein möglicher therapeutischer Vorteil ergibt, ist anhand der Ergebnisse der klinischen Studien auf Basis patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten.

Ein Nachweis für eine therapeutische Verbesserung liegt jedoch nicht vor (vgl. Einwände 24-28).

Insgesamt zeigen auch die Ergebnisse im Abschlussbericht des IQWiG über die Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [A16-70], dass zwischen den TNF-alpha-Inhibitoren keine wesentlichen Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten bestehen. Jedenfalls ergeben sich keine Belege für therapierelevante Unterschiede, die eine Ausgruppierung eines der vier Wirkstoffe aus der vorliegenden Festbetragsgruppen rechtfertigen würden.

Zu Unterschieden in der Immunogenität siehe auch Bewertung zu Einwand 4.

4. Einwand:

Unterschiede in der Immunogenität

Hexal

Während der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren können sich neutralisierende ADAs (anti-drug antibodies, Antikörper gegen den therapeutischen Antikörper) bilden. Die Bildung von ADAs ist mit einer erhöhten Clearance, einer daraus resultierenden reduzierten Halbwertszeit und einer verminderten Wirksamkeit des TNF- α -Inhibitors verbunden. Eine Metaanalyse untersuchte die Immunogenität von TNF- α -Inhibitoren in den Indikationen Axiale Spondyloarthritis, rheumatoide Arthritis und entzündliche Darmerkrankungen. Insgesamt wurden 68 Studien verglichen und es konnte ein unterschiedliches Immunogenitätsprofil, mit abnehmendem prozentualen Anteil von ADAs zwischen den einzelnen TNF- α -Inhibitoren gezeigt werden, wobei Adalimumab den größten und Etanercept den kleinsten Anteil an ADAs aufweist⁸.

[Tab.]

Die Metaanalyse konnte auch belegen, dass die Bildung der ADAs einen Einfluss auf das klinische Ansprechen hat. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zu einer erhöhten Notwendigkeit an Dosis-Eskalationen und einer erhöhten Inzidenz an Nebenwirkungen festgestellt.

Die Autoren zeigten zu dem auf, dass die zusätzliche Gabe von Immunsuppressiva (Methotrexat [MTX], 6-Mercaptopurin, Azathioprin) einen Einfluss auf die ADA-Bildung haben kann. So konnte gezeigt werden, dass die Bildung von Antikörpern bei gleichzeitiger Gabe von steigenden Methotrexat-Dosen dosisabhängig niedriger ist⁹. *Burmester et al.* zeigten zudem, dass eine wöchentliche Methotrexat-Dosis von 10 mg im Vergleich zu 20 mg als

8 Thomas S et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact of Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systemic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015 Aug;29(4):241-58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5

9 Goss SL et al. Adalimumab and methotrexate pharmacokinetics following combination therapy with different methotrexate doses in methotrexate and biologic-naïve rheumatoid arthritis patients: Concerto Study. *Arthritis Rheum*. 2013;65 (Suppl 10):483 <https://acrabstracts.org/abstract/adalimumab-and-methotrexate-pharmacokinetics-following-combination-therapy-with-different-methotrexate-doses-in-methotrexate-and-biologic-naive-rheumatoid-arthritis-patients-concerto-s/>

Kombinationspartner von Adalimumab in der Indikation rheumatoide Arthritis als gleichwertig anzusehen ist¹⁰. Dies bestätigt, dass ab einer bestimmten Dosis an Immunsuppressiva keine weitere Verbesserung der ADA-Verringerung erreicht werden kann.

Anders als bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis konnte bei der Psoriasis-Arthritis in Bezug auf die Bildung der neutralisierenden Antikörper keine Überlegenheit der MTX-Kombinationstherapie in Bezug auf Immunogenität gezeigt werden¹¹.

Es konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen TNF- α -Inhibitoren zum einen unterschiedliche Immunogenitätsprofile aufweisen, welche zum anderen zwischen den einzelnen Indikationen variieren.

MSD

Des Weiteren kann die Behandlung mit Golimumab bei weniger Patienten zu einer Anti-Wirkstoff-Antikörperbildung als unter Adalimumab-Therapie führen. Thomas et. al. zeigten in einer Meta-Analyse mit 14.000 Patienten aus 68 Studien unter anderem mit rheumatoider Arthritis (RA) und Spondyloarthritis (SpA) eine verringerte Antikörperbildung unter Golimumab (3,8 %; 95%-KI 2,1-6,6) als unter Adalimumab (14,1 %, 95%-KI 8,6-22,2)⁸. Auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) sind deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit Golimumab- (~5%) und Adalimumab-Therapie (~15%) beschrieben¹².

Pfizer

[...] In einem systematischen Review zur Immunogenität von Biologika in der Indikation Psoriasis-Arthritis von Balsa et al. konnte gezeigt werden, dass Anti-Drug-Antikörper bei zum Teil mehr als der Hälfte aller entsprechend behandelten Patienten auftreten können: So betragen die Anteile der Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern unter Adalimumab 0-55,0%, unter Golimumab 4,3-6,0% und unter Etanercept 0-7,0%. [...]

Um den Wirkverlust von TNF- α -Inhibitoren in Folge von Anti-Drug-Antikörpern zu vermeiden und eine bessere dauerhafte Wirksamkeit der Therapie zu erreichen, wird häufig auf die Kombitherapie mit DMARDs, z.B. mit Methotrexat, zurückgegriffen und dadurch bedingte höhere Nebenwirkungsraten in Kauf genommen. Im Gegensatz dazu kann Etanercept als Monotherapie verabreicht werden, da es nicht mit der Bildung neutralisierender Antikörper assoziiert ist. Hier wird ein weiteres Mal die Alleinstellung und therapeutische Überlegenheit von Etanercept als monotherapeutische Option in der Behandlung der RA deutlich.

Mok et al. (2013) untersuchten bei 58 chinesischen Patienten Antikörperspiegel und Wirksamkeit von Etanercept, Adalimumab und Infliximab. Sie wiesen Antikörper bei 50 % der mit Infliximab, bei 31 % der mit Adalimumab und bei keinem der mit Etanercept behandelten Patienten nach. Die Plasmawirkstoffspiegel waren bei nachweisbaren Antikörpern signifikant niedriger, und signifikant mehr Patienten mit Antikörpernachweis brachen die Therapie wegen ungenügender Wirksamkeit ab¹³.

Der besonderen Bedeutung einer möglichen Bildung von Antikörpern gegen Biologika trägt auch die European-Medicines-Agency (EMA)-Richtlinie zur Beurteilung der Immunogenität

10 Burmester GR et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomized CONCERTO trial. Ann. Rheum Dis. 2015;74:1037-1044

11 Köhm M, Behrens F. Psoriasisarthritis, Aktuelle therapeutische Standards. Z Rheumatol 2017 76:495-503

12 European Medicines Agency. Simponi: EPAR – Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_de.pdf, S. 23; Humira: EPAR – Product Information, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_de.pdf, S. 41

13 Mok et al. Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNF α biologics in rheumatic diseases. Clin Rheumatol. 2013; 32 (10): 1429-35

von monoklonalen Antikörpern für eine In-vivo-Nutzung („Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use“) Rechnung¹⁴. [...]

In klinischen Studien mit Etanercept wurden zwar auch bei 2 – 9,7 % der eingeschlossenen Patienten Antikörper gefunden. Im Gegensatz zu den monoklonalen Antikörpern Adalimumab, Golimumab und Certolizumab ist Etanercept jedoch nicht mit der Bildung neutralisierender Antikörper assoziiert. Es scheint hier kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von nicht neutralisierenden Antikörpern und dem klinischen Ansprechen zu bestehen (Fachinformation Enbrel, 2/2019).

Dies wurde in einer aktuellen prospektiven Studie mit Patienten mit JIA bestätigt: es wurde keine Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und den zirkulierenden Antikörpern gegen Etanercept in einer großen Population der Patienten mit JIA, die davor für mindestens 1,5 Monate mit Etanercept behandelt wurden, gefunden. Die Ergebnisse dieser Studie in der pädiatrischen Population bestätigen die bisherigen Ergebnisse bei Erwachsenen¹⁵.

Neben der Verschlechterung des therapeutischen Ansprechens und einem damit verbundenen Therapieabbruch legte beispielsweise eine Studie von Bartelds et al. (2011) nahe, dass Biologika-Antikörper auch das Ansprechen auf die darauffolgende Therapie beeinflussen¹⁶. [...]

Eine Untersuchung von Jamnitski et al. (2011) bei 292 Patienten mit RA zeigte hingegen, dass Patienten, die zuvor unter Adalimumab oder Infliximab Antikörper entwickelt hatten, unter Etanercept genauso gut auf die Therapie ansprachen wie Patienten, die zum ersten Mal mit einem Biologikum behandelt wurden¹⁷. Daraus ergibt sich für die Behandlung von Patienten, die aufgrund von Anti-Drug-Antikörpern einen Wirkungsverlust erleiden, ein signifikanter Vorteil von Etanercept gegenüber anderen Biologika.

Pro Generika

Die TNF-Blocker weisen außerdem unterschiedliche Inzidenzen an ADAs auf - auch hinsichtlich der Indikation. Zu diesem Punkt verweist Pro Generika wir auf das Papier „Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors_Thomas et al.; BioDrugs_2015“⁸.

Bewertung:

In den European public assessment reports der EMA zu den vier von der Festbetragsgruppe umfassten TNF-alpha-Inhibitoren sowie den Fachinformationen finden sich im Wesentlichen folgende Ausführungen zu Anti-Drug-Antikörpern:

EPAR zu Adalimumab (HUMIRA), 2006

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/humira-epar-scientific-discussion_en.pdf:

Immunogenicity and impact on efficacy (S.17)

14 European Medicines Agency (EMA). Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-monoclonal-antibodies-intended-vivo-clinical-use_en.pdf (Zugriff am 29.10.2019)

15 Bader-Meunier et al. Etanercept concentration and immunogenicity do not influence the response to Etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 48 (6): 1014-1018

16 Bartelds et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *Jama*. 2011; 305 (14): 1460-8

17 Jamnitski et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (2): 284-8

[...] In the pivotal trials, AAA were identified in 58/1,053 (5.5%) patients treated with adalimumab, compared with 2/370 (0.5%) on placebo. In patients not given concomitant MTX, the incidence was 12.4%, compared with 0.6% when adalimumab was used as add-on to MTX. There was a trend to less AAA development with higher doses and more frequent administration of adalimumab, noticeable especially when MTX was not used. Apart from MTX +/-, there were no specific demographic or baseline variables associated with risk for AAA response. Few AAA +ve patients withdrew due to lack of efficacy, but, on average, AAA-positivity was associated with a reduced response to adalimumab.

Discussion on clinical efficacy (S. 19)

[...] AAA are neutralising on efficacy of adalimumab and appear at much greater incidence when given as monotherapy. Additional analyses indicate that in AAA +ve patients, the median long-term signs and symptoms response to adalimumab in monotherapy is near zero. Based on these considerations, adalimumab should be used primarily in combination with MTX.

Discussion on clinical safety (S. 23)

[...] There are no indications that AAA affect the safety profile. AAA are formed in a percentage of patients, especially when adalimumab is used without concomitant MTX. AAA have not been associated with specific adverse events so far. As AAA may impact therapeutic response monotherapy should be used only in patients intolerant of concomitant MTX.

EPAR zu Etanercept (Enbrel), 2006 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/enbrel-epar-scientific-discussion_en.pdf)

Immunogenicity of etanercept (S. 30)

Several assay methods have been developed. The most recent optimised assay indicated that approximately 4 % (4 of 96) of patients treated with Enbrel 25 mg twice a week in a RA trial for up to 3 months were antibody-positive in the screening assays on one or several occasions. They were, however, negative in the assay for neutralising antibodies. No dose effect was observed for the development of anti-etanercept antibodies. No relationship could be established between the occurrence of antibodies to etanercept and any adverse event or increase or decrease in the efficacy of the drug.

Discussion on Clinical Safety - Rheumatoid Arthritis (S. 37)

The detection of anti-etanercept antibodies was also a concern. None of the etanercept antibodies were neutralising antibodies. It seems that anti-etanercept antibodies may be a transitory phenomenon. No dose effect was observed for the development of anti-etanercept antibodies. No relationship could be established between the occurrence of antibodies to etanercept and any adverse event or increase or decrease in the efficacy of the drug.

Discussion on Clinical Safety – Psoriasis (S. 39)

Autoantibodies

Six percent of patients with psoriasis had non-neutralising antibodies against etanercept during the study treatment. This compares to 3% to 5% of RA patients testing positive for anti-etanercept antibodies. There was no correlation between the presence of antibodies and efficacy/safety data.

Immunogenicity (S. 21)

The presence of antibodies to certolizumab pegol was assessed in all clinical studies except the MTX interaction study in subjects with RA (PHA-001). In the Phase 3 placebo controlled studies of RA where subjects received 400 mg s.c. the incidence of subjects testing positive for antibodies was 22.5% in study CDP870-011, and considerably lower in studies CDP870-014, CDP870-027 and CDP870-050 where MTX was co-administered, namely 4.0% (400 mg q4w), 10.7% (200 mg q2w) and 8.5% (200 mg q2w), respectively. The fraction of patients developing antibodies had generally increased at the safety follow up. [...]

The occurrence of antibodies has been shown to result in an increase in certolizumab pegol clearance of approximately three-fold. The markedly higher clearance in antibody positive subjects was indicated to result in reduced clinical efficacy and the predictions made on the basis of the exposure-response model also point in the same direction.

An ELISA analysis of human plasma samples positive for antibodies to infliximab did not suggest that anti-infliximab antibodies bound certolizumab pegol. Human plasma samples positive for anti- CDP870 antibodies did not cross react with infliximab, etanercept or adalimumab. There are data available to confirm that antibodies were neutralising, but these data are insufficient to assess the possibility for cross-reactivity with other anti-TNF antibodies.

Antibody formation (S. 31)

The overall incidence of anti-CDP870 antibodies in the four Phase 3 studies was 7%. The incidence of antibody was lower in the studies with background MTX (027, 050 and 014) compared to the monotherapy study (011), which is in line what has been seen for other anti-TNF agents. The overall incidence of antibodies was consistently higher in the certolizumab 200 mg plus MTX dose group (8.5% to 10.7%) compared to the 400 mg plus MTX group (1.6% to 2.1%). However, there were no differences in ACR response rates among these two dose groups in studies 027 and 050. These data support a combination with MTX as the first treatment option, as the applicant has applied for. In studies 027 and 050 (pooled ACR20 data), presence of antibodies resulted in less responders, particularly in the 200 mg q2w group (16% vs. 10% for 400 mg q2w). In the group positive for antibodies, 43.5% (200 mg q2w) and 50% (400 mg q2w) were responders, vs. 60% in the antibody negative groups. In samples with neutralizing anti-CDP870 antibodies, no cross-reactivity was seen with adalimumab, etanercept or infliximab. In addition, no cross-reactivity with certolizumab was shown in samples shown to be positive for infliximab antibodies.

Antibody development (S. 49)

Overall the incidence of antibodies to golimumab was low, with a combined incidence of 4.3% across all subjects treated in Phase 3 and similar rates were shown in each rheumatologic indication. Across the 5 Phase 3 studies, the antibody incidence was similar for subjects receiving 50 mg + MTX (1.7%) compared with subjects receiving

100 mg + MTX (1.9%). Treatment with concomitant MTX resulted in a lower proportion of subjects with antibodies to golimumab than subjects receiving golimumab without MTX (approximately 2% versus 7%, respectively), although this was only evaluated in a randomized manner for subjects receiving golimumab 100 mg in C0524T05 and C0524T06. Approximately half of the antibody responses observed in the Phase 2 RA study were neutralizing as measured by a cell-based functional assay.

Limited safety data suggest that the presence of antibodies to golimumab may increase the risk of injection site reactions, which is reflected in the SPC. The small number of subjects positive for antibodies to golimumab limits the ability to draw definitive conclusions regarding the relationship between antibodies to golimumab and PK, clinical efficacy, or safety (injection site reactions) measures.

Immunological events (S. 58)

The overall incidence of antibodies was 4.3% across all subjects treated in Phase 3 studies with similar rates in each rheumatologic indication. The antibody incidence was similar for subjects receiving 50 mg + MTX (1.7%) compared with subjects receiving 100 mg + MTX (1.9%). Treatment with concomitant MTX resulted in a lower proportion of subjects with antibodies to golimumab than subjects receiving golimumab without MTX (approximately 2% versus 7%, respectively), although this was only evaluated in a randomized manner for subjects receiving golimumab 100 mg in C0524T05 and C0524T06. Approximately half of the antibody responses observed in the Phase 2 RA study were neutralizing as measured by a cell-based functional assay. A summary of antibody data at Week 52 from C0524T05, C0524T06 and C0524T08 show a similar pattern as seen at Week 24, although the overall incidence was higher (5.2%). When looking at potential impact of antibodies on efficacy, Week 52 data from C0524T05 indicated that efficacy appeared to be reduced in subjects positive for antibodies. However, a summary of data from C0524T05, C0524T06 and C0524T08, does not show a clear-cut relationship between presence of antibodies and reduced efficacy. With respect to safety, there was a slightly higher incidence of injection reactions in subjects positive for antibodies compared with those being negative or inconclusive. These findings are reflected in the SPC.

Fachinformation Adalimumab (Humira), Stand 11/2019

Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang. [...]

Fachinformation Etanercept (Enbrel), Stand 11/2019

Antikörper gegen Enbrel

In den Seren einiger mit Etanercept behandelter Patienten wurden Antikörper nachgewiesen. Diese Antikörper waren alle nicht neutralisierend und traten im Allgemeinen vorübergehend auf. Es scheint kein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder Nebenwirkungen zu bestehen.[...]

Fachinformation Certolizumab Pegol (Cimzia), Stand 6/2019

Der prozentuale Gesamtanteil von Patienten mit Antikörpern gegen Cimzia, die bei mindestens einer Untersuchung entdeckt wurden, betrug in den plazebokontrollierten Studien zu RA 9,6 %. Bei etwa einem Drittel der Antikörper-positiven Patienten wurden Antikörper mit neutralisierender Wirkung in vitro festgestellt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Immunsuppressiva (MTX) behandelt wurden, war die Antikörperentwicklungsrate niedriger als bei Patienten, die bei Ausgangslage keine Immunsuppressiva einnahmen. Die Antikörperbildung stand in Zusammenhang mit einer reduzierten Wirkstoffkonzentration im Plasma und bei einigen Patienten mit einer geringeren Wirksamkeit.[...]

Fachinformation Golimumab (Simponi), Stand 4/2019

Immunogenität

In allen Phase-III-Studien zur RA, PsA und AS wurden mittels Enzymimmunoassays (EIA) bis Woche 52 bei 5 % (105/2.062) der mit Golimumab behandelten Patienten Antikörper gegen Golimumab nachgewiesen und, wo getestet, erwiesen sich in vitro fast alle Antikörper als neutralisierend. Bei allen rheumatologischen Indikationen wurde eine ähnliche Inzidenz beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von MTX war der Anteil an Patienten, die Antikörper gegen Golimumab bildeten, geringer als unter Behandlung mit Golimumab ohne MTX (ca. 3 % [41/1.235] versus 8 % [64/827]).[...]

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit positivem Befund auf Antikörper gegen Golimumab ist es jedoch nur begrenzt möglich, hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Bildung von Antikörpern gegen Golimumab und den klinischen Wirksamkeits- oder Sicherheitsparametern definitive Schlussfolgerungen zu ziehen.

Den Ausführungen in den EPARs und Fachinformationen ist zu entnehmen, dass bei allen Wirkstoffen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten Antikörper gegen den jeweiligen Wirkstoff gebildet werden und mit einer verminderten Wirksamkeit verbunden sein können, aber auch nicht in allen Fällen wie bei Golimumab ein eindeutiger Zusammenhang gezeigt werden konnte. Mit der Kombination mit MTX lässt sich die Antikörperbildung verringern.

Bei Etanercept handelt es sich um nicht neutralisierende Antikörper. Ein Zusammenhang zum klinischen Ansprechen scheint bei Etanercept nicht zu bestehen.

In der vorgelegten Publikation von Thomas et al, 2015 wird dargestellt, dass alle TNF-alpha-Inhibitoren in unterschiedlichem Ausmaß, abhängig vom Wirkstoff und der Erkrankung, zur Bildung von Antikörpern gegen die jeweiligen Wirkstoffe führten. Die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva reduziere die Antikörperbildung. In der Publikation wird zudem darauf hingewiesen, dass die Antikörperbildung multifaktoriell bedingt sei und z.B. von der Krankheitsaktivität, Dosierung, dem Dosierungsschema, Applikationsweg, der Begleitmedikation oder auch genetischen Faktoren abhängen.

Es liegt in der Entscheidung der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes, im individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen bzw. eine Änderung oder Anpassung der Therapie vorzunehmen. Aus dem möglichen Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern kann insofern nicht per se oder auch für relevante vordefinierte Patientengruppen ein therapeutischer Vorteil für einen der Wirkstoffe abgeleitet werden, der einer Einbeziehung in die vorliegende Festbetragsgruppe entgegensteht.

5. Einwand:

Unterschiede in der Pharmakokinetik

Abbvie

Die pharmakokinetischen Parameter der Wirkstoffe variieren zum Teil erheblich. Drei Bereiche werden von diesen Unterschieden beeinflusst: die Applikationsformen (intravenös bzw. subkutan), die Halbwertszeiten sowie die Unterschiede bei den Peak- und Trough-Leveln der Wirkstoffkonzentrationen im Serum¹.

MSD

Golimumab ist nicht mit den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe vergleichbar, da es eine andere Pharmakokinetik besitzt, die zu therapielevanten Unterschieden führt.

Die Anwendung von Golimumab muss nur alle 4 Wochen bzw. einmal monatlich erfolgen, wohingegen Adalimumab, Certolizumab pegol und Etanercept mindestens alle 2 Wochen gegeben werden müssen. Gründe hierfür sind die Unterschiede in den Bindungsaffinitäten bzw. der Kapazität TNF α zu neutralisieren¹⁸.

Überdies bestehen Abweichungen in den Inzidenzen einzelner häufiger unerwünschter Ereignisse. So treten Infektionen unter Golimumab (Inzidenz 0,61 pro Patientenjahr) zum Teil seltener auf als unter Adalimumab (Inzidenz 1,51 pro Patientenjahr) (vgl. Fachinformationen Simponi® und Humira® (10/2019)).

Aufgrund dieser pharmakokinetischen Unterschiede ist Golimumab nicht mit den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren pharmakologisch vergleichbar und muss aus der Gruppe ausgenommen werden.

Pfizer

Etanercept wird langsam von der subkutanen Injektionsstelle resorbiert, wobei die maximale Serumkonzentration etwa 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 76 %. Das langsame An- und Abfluten von Etanercept und die daraus resultierenden gleichmäßigen Steady-State-Serumkonzentrationen im therapeutischen Fenster sind ein klarer therapeutischer Gewinn. Eine zu schnelle und zu starke Erhöhung der Serumkonzentrationen kann die TNF- α -Spiegel der Patienten zu stark senken und so das akute Infektionsrisiko steigern; zu tiefe Talspiegel erhöhen das Risiko für eine zu geringe Wirkung¹⁹.

Etanercept hat mit ca. 70 Stunden eine bedeutend kürzere Halbwertszeit als Adalimumab (ca. 14 Tage), Golimumab (ca. 12 \pm 3 Tage) und Certolizumab (ca. 14 Tage). Die klinische Relevanz dieses Parameters ergibt sich unmittelbar, denn die kurze Halbwertszeit von Etanercept gewährt eine bedeutend höhere Sicherheit für die behandelten Patienten bei ungeplanten Ereignissen wie akuten Infektionen oder Operationen, die ein sofortiges Absetzen der Therapie erfordern. Hier kann nur bei Behandlung mit Etanercept kurzfristig und vor allem sicher reagiert werden. [...]

Ausführliche pharmakokinetische Untersuchungen für Etanercept liegen auch für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, geriatrische Patienten sowie für Kinder und Jugendliche vor. Bei Patienten mit akutem Nieren- oder Leberversagen wurden keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen beobachtet. Eine Dosisanpassung von Etanercept sollte bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz nicht erforderlich sein. [...]

18 D. Shealy, A. Cai, K. Staquet et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . mAbs 2010, 2:4, 428-439 <https://doi.org/10.4161/mabs.12304>

19 Nestorov. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? Semin Arthritis Rheum. 2005; 34 (5 Suppl1): 12-8

Pro Generika

Es bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Kinetik und des Wirkmechanismus zwischen den TNF-Blocker-Kategorien. Diese Unterscheidungszeichen erklären eventuell die ersichtlich unterschiedlichen Inzidenzen für die mit Granulom Bildung einhergehenden Infektionen.

Bewertung:

Pharmakokinetische Unterschiede wie z.B. die angeführten unterschiedlichen Therapieintervalle stehen einer Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 nicht per se entgegen. Es ergeben sich in diesem Fall keine therapeutischen Vorteile für einen der Wirkstoffe, der die Nichteinbeziehung in die vorgeschlagene Festbetragsgruppe rechtfertigen würde. Bei der Vergleichsgrößenbestimmung fließen Unterschiede bei den Therapieintervallen in die Berechnung ein.

Hinsichtlich des genannten Auftretens von Infektionen sind in den Fachinformationen der vier einbezogenen Wirkstoffe abhängig von der Art der Infektion Angaben in der Spanne von „sehr häufig“ bis „selten“ bzw. „Häufigkeit nicht bekannt“ zu finden. Auch finden sich in allen Fachinformationen entsprechende Warnhinweise und Gegenanzeigen. Ein therapierelevanter Vorteil für einen der Wirkstoffe lässt sich daraus insofern nicht ableiten.

Im Abschlussbericht des IQWiG (A16-70) ergab sich bezogen auf die Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen nur für Certolizumab Pegol gegenüber allen Biologika ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für ein oder mehrere der folgenden drei Endpunkte: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Infektionen, schwerwiegende Infektionen. Insgesamt zeigen auch die Ergebnisse im Abschlussbericht des IQWiG über die Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [A16-70], dass zwischen den TNF-alpha-Inhibitoren keine wesentlichen Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten bestehen. Jedenfalls ergeben sich keine Belege für therapierelevante Unterschiede, die eine Ausgruppierung eines der vier Wirkstoffe aus der vorliegenden Festbetragsgruppen rechtfertigen würden. Der vom Stellungnehmer angeführte Vorteil speziell für Golimumab hinsichtlich des Auftretens von Infektionen lässt sich unbenommen davon nicht ableiten.

Hinsichtlich der Durchführung von Operationen liegen gemäß Fachinformation z.B. zu Adalimumab (Humira, Stand 11/2019) „begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Humira im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Humira operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden.“

Das Argument der kürzeren Halbwertszeit von Etanercept spricht nicht per se gegen die Festbetragsgruppenbildung, da es sich um einen individuellen Abwägungsprozess bei der Wirkstoffauswahl handelt. Das Risiko möglicher ungeplanter Eingriffe besteht grundsätzlich immer und betrifft auch andere Arzneimitteltherapien.

Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen siehe Bewertung zu Einwand 19.

6. Einwand:

Unterschiede in der Bioverfügbarkeit

BIO Deutschland

Zur Berücksichtigung unterschiedlicher Bioverfügbarkeit (§ 35 Abs.1 Satz 2 SGB V) erfolgen keine Ausführungen im vorliegenden Beschluss. Wenn der Unterausschuss des G-BA, wie

aus den Tragenden Gründen ersichtlich, von wirkstoffgleichen Arzneimitteln ausgeht, ist wenigstens die Feststellung erforderlich, die eine gleiche Bioverfügbarkeit vorliegt. Unterschiedliche Bioverfügbarkeiten müssten bei der Festbetragsgruppenbildung unterschiedliche berücksichtigt werden. BIO Deutschland kann eine gleiche Bioverfügbarkeit nicht erkennen. Eine unterschiedliche Behandlung wäre also gerechtfertigt.

Biogen

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.

Bewertung:

Nach § 35 Absatz 1 Satz 2 2. Halbsatz SGB V sind unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit sind insofern ein Prüfkriterium der Stufe 1. Bei der vorliegenden Festbetragsgruppe der Stufe 2 handelt es sich um pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe. Davon unbenommen liegen aber auch keinerlei Anhaltspunkte dafür vor, dass es innerhalb dieser Gruppe zwischen wirkstoffgleichen Arzneimitteln therapierrelevante Unterschiede in der Bioverfügbarkeit gibt und diese werden auch vom Stellungnehmer nicht benannt.

7. Einwand:

Unterschiede im Interaktionspotenzial

Mylan

TNF-alpha-Inhibitoren werden oftmals in Kombination mit anderen Arzneistoffen, z.B. Methotrexat, therapeutisch eingesetzt. Dabei kann es zu pharmakokinetischen Interaktionen kommen, die bei den einzelnen Substanzen unterschiedlich bedeutsam sind.

- So wird die Clearance von Adalimumab durch die gleichzeitige Gabe von Methotrexat (MTX) bis zu 44% verringert, wodurch sich die Bioverfügbarkeit nahezu verdoppelt²⁰. Die kombinierte Gabe wird aber ausdrücklich empfohlen, da so offenbar weniger Patienten Antikörper entwickelten als bei einer Adalimumab -Monotherapie²¹.
- Dagegen wurde bei Etanercept keine relevante Veränderung der Clearance durch die gleichzeitige Gabe von Methotrexat beobachtet²².

Bewertung:

Aus den genannten pharmakokinetischen Interaktionen mit Methotrexat ergibt sich kein therapeutischer Vorteil für Etanercept, der einer Eingruppierung in die vorliegende

20 EMA. 2004. Scientific Discussion Humira. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/humira-epar-scientific-discussion_en.pdf

21 EMA. Hulio: EPAR – Product Information. 10/04/2019 Hulio - EMEA/H/C/004429 - IB/0007

22 EMA. Scientific Discussion Enbrel. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/enbrel-epar-scientific-discussion_en.pdf

Festbetragsgruppe entgegensteht. Adalimumab ist ausdrücklich für die Kombinationstherapie mit Methotrexat zugelassen.

8. Einwand:

Unterschiede in der Wirksamkeit

Mylan

Adalimumab, Infliximab und Etanercept binden sowohl an im Plasma gelöstes TNF-alpha als auch an transmembranär gebundenes. Allerdings unterscheidet sich die Bindungsaffinität an transmembranärem TNF-alpha erheblich; sie ist bei Adalimumab und Infliximab sehr viel stärker ausgeprägt als bei Etanercept.

Offenbar ist diese unterschiedliche Affinität auch die Erklärung ist für die beobachteten Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit der Antikörper, besonders bei granulomatösen Entzündungen²³ [...].

Außerdem fehlt Etanercept Fusionsprotein eine CH1 Region, welche bei den Antikörpern vorhanden sind. Diese CH1 Region ist wichtig, um das Protein C3 vom Komplementsystem zu aktivieren. Eine C3-Aktivierung führt zu einer Bildung eines Membranangriffskomplexes (C5b-C9) und damit zur Lyse der Zielzellen. Diese Aktivierung ist also durch Etanercept im Gegensatz zu Adalimumab und Infliximab nicht möglich [...].

Auch im Vergleich zu Golimumab, das strukturell die größte Verwandtschaft zu Adalimumab aufweist, zeigen sich deutliche Unterschiede in der Wirkungsweise. Im Gegensatz zu Golimumab ist Adalimumab offenbar in der Lage, Zellen, die TNF-alpha überexprimieren und sich in der Umgebung von Komponenten des Komplementsystems befinden, zu lysieren [...].

Es besteht also ein Unterschied zwischen beiden Antikörpern hinsichtlich ihrer Zytotoxizität bei TNF-exprimierenden Zellen im Zusammenhang mit dem Komplementsystem. Allerdings sind mögliche klinische Auswirkungen dieses Unterschiedes noch nicht vollständig aufgeklärt.

Bewertung:

Ob sich aus den genannten Unterschieden ein möglicher therapeutischer Vorteil ergibt, ist anhand der Ergebnisse der klinischen Studien auf Basis patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten. Ein Nachweis für eine therapeutische Verbesserung liegt jedoch nicht vor (vgl. Einwände 24-28).

Insgesamt zeigen auch die Ergebnisse im Abschlussbericht des IQWiG über die Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [A16-70], dass zwischen den TNF-alpha-Inhibitoren keine wesentlichen Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten bestehen. Jedenfalls ergeben sich keine Belege für therapierelevante Unterschiede, die eine Ausgruppierung eines der vier Wirkstoffe aus der vorliegenden Festbetragsgruppen rechtfertigen würden.

9. Einwand:

Unterschiede in den Anwendungsgebieten

Biogen

23 Takahiko Horiuchi, Hiroki Mitoma, Shin-ichi Harashima et al. Transmembrane TNF-a: structure, function and interaction with anti-TNF agents. Rheumatology 2010;49:1215–1228; doi:10.1093/rheumatology/keq031

[...] Lediglich die Anwendungsgebiete Axiale Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis und Rheumatoide Arthritis verbinden die Wirkstoffe miteinander. Darüber hinaus unterscheiden sie sich jedoch in den meisten Anwendungsgebieten sehr deutlich. Derart unterschiedliche Indikationen sollten nicht in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 vermengt werden. Auch das Bundessozialgericht (BSG) hat eindeutig betont, dass der GBA bei der Festbetragsgruppenbildung zwar ein Ermessen hat, seine Entscheidung dabei aber an der Zulassung und somit an den Anwendungsgebieten auszurichten hat: [...]

Abbvie

1. Anwendungsgebiete mit nur einem zugelassenen subkutanen TNF-alpha-Inhibitor

In Bezug auf die im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung einbezogenen Wirkstoffe ergibt sich in 3 Indikationsgebieten – Uveitis, Acne inversa und Morbus Crohn – ein alleiniges Anwendungsgebiet des Wirkstoffes Adalimumab.

[...] Bezüglich Etanercept deuten klinische Studien hingegen darauf hin, dass es bei Uveitis keine Wirksamkeit hat.[...]

Analog zur Uveitis ergeben sich damit auch für Acne inversa klinisch relevante Unterschiede innerhalb der subkutanen TNF-alpha-Inhibitoren, die eine Vergleichbarkeit allein wegen der fehlenden Zulassung und Evidenz nicht zulassen. [...]

Auch bei Morbus Crohn ergeben sich klinisch relevante Unterschiede zwischen Adalimumab, Certolizumab Pegol und Etanercept. Für letzteres sind diese sogar diametral entgegengesetzt. Im Falle von Certolizumab Pegol führte die zu geringe Wirksamkeit zu einer Ablehnung der Zulassung.

2. Anwendungsgebiete mit zwei zugelassenen subkutanen TNF-alpha-Inhibitoren

In der Colitis ulcerosa besitzen nur Adalimumab und Golimumab eine Zulassung. Ein relevanter Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen besteht darin, dass für Adalimumab eine gewichtsunabhängige Dosierung empfohlen wird, während für Golimumab die Dosierung gewichtsadaptiert erfolgen muss. Etanercept und Certolizumab Pegol haben keine Zulassung für die Colitis ulcerosa. Dies lässt erneut Rückschlüsse auf die fundamentalen und klinisch relevanten Unterschiede der TNF-alpha-Inhibitoren zu.

3. Anwendungsgebiete mit drei zugelassenen subkutanen TNF-alpha-Inhibitoren

Für die Plaque-Psoriasis sind derzeit nur Etanercept, Adalimumab und Certolizumab Pegol zugelassen. Etanercept wirkt im Vergleich zu den anderen Biologika bei Psoriasis vulgaris klinisch signifikant schwächer. Die maximale Wirksamkeit wird erst nach bis zu 24 Wochen und ggf. unter einer erhöhten Initialdosierung erreicht²⁴.

Dies spiegelt sich zum Beispiel in unterschiedlichen Empfehlungen der Behandlungsleitlinien wider. So wird Etanercept – im Gegensatz zu Erstlinientherapieempfehlung von Adalimumab – zur Zweitlinientherapie der chronischen Psoriasis vulgaris empfohlen²⁵. Zudem hat Etanercept einen niedrigeren Empfehlungsgrad als Adalimumab in der Psoriasis-Leitlinie 2017²⁵. Certolizumab Pegol erhielt die Zulassung für Psoriasis erst 2018 und ist entsprechend noch nicht reflektiert. Golimumab hat für Psoriasis keine Zulassung.[...]

24 von Kiedrowski R, Dirschka T, Krähn-Senftleben G et al. Aktualisierter praxisnaher Behandlungspfad. Onkoderm, Psoriasis aktuell 2019; https://www.onkoderm.de/wpcontent/uploads/sites/109/2019/09/onkoderm_Behandlungspfad_Psoriasis_2019_E3.pdf

25 Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. Journal of German Society of Dermatology / Volume16 / Issue5 (S645-669) / 2018

Auch der G-BA berücksichtigt diese Evidenzlage bereits bei seinen Entscheidungen, indem von den zugelassenen drei subkutanen TNF-alpha-Inhibitoren nur Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird. Im Falle von Etanercept heben die Leitlinien explizit die geringere Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika hervor²⁵.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque Psoriasis besitzen sowohl Adalimumab (ab 4 Jahren) als auch Etanercept (ab 6 Jahren) die Zulassung. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt Adalimumab, wohingegen Etanercept nur „bei unzureichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen von Adalimumab und MTX empfohlen wird“²⁶.

Insofern lassen sich auch in der Plaque Psoriasis klinisch relevante Wirksamkeitsunterschiede darlegen.

4. Anwendungsgebiete mit vier zugelassenen subkutanen TNF-alpha-Inhibitoren

Psoriasis Arthritis

In der Psoriasis Arthritis liegt gemäß den tragenden Gründen des G-BA ein gemeinsames Anwendungsgebiet subkutaner TNF-alpha-Inhibitoren vor.

Grundsätzlich ist die Psoriasis Arthritis eine äußerst heterogene Erkrankung, die sich sehr unterschiedlich manifestiert. Insofern finden sich auch in den Psoriasis Arthritis Therapieleitlinien bzw. Empfehlungen relevante Unterschiede bei der Wirksamkeit der subkutanen TNF-alpha-Inhibitoren je nach Manifestation^{27 28}.

Die Grappa Therapieempfehlungen sprechen unterschiedliche Empfehlungsgrade aus, etwa bei Daktylitis, aber auch bei gastrointestinalen oder uveitiden Komorbiditäten²⁷. Die EULAR Leitlinie sieht zwar keine evidenten Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit auf die Gelenke, jedoch einen möglichen Unterschied bei der Hautbeteiligung insbesondere bezogen auf Etanercept²⁸.

Insofern ergibt sich auch im gemeinsamen Anwendungsgebiet Psoriasis Arthritis eine mögliche Heterogenität hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Wirkstoffe.

Axiale Spondyloarthritis

Bei den Axialen Spondyloarthritis handelt es sich um eine überaus heterogene Erkrankung, deren Klassifikation auf einer Vielzahl möglicher klinischer Erscheinungsbilder basiert²⁹. Während diese extraspinalen Manifestationen bei der Psoriasis Arthritis ggf. noch als Komorbiditäten gewertet werden können, so sind die extraartikulären Manifestationen bei den Axialen Spondyloarthritis Teil der Klassifikationskriterien und definieren somit das Krankheitsbild²⁹. [...]

Während bei Patienten mit axialer SpA und peripheren Symptomaten keine relevante Unterscheidung in der Therapieempfehlung zwischen den Biologika gemacht wird, soll das Vorliegen von extraartikulären Manifestationen entsprechend berücksichtigt werden. So heißt

26 Eisert L, Augustin M, Bach S et al. S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen-Kurzfassung Teil 2. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1610-0379/2019/1709, AWMF-Register-Nr.: 013-094, 2018

27 Coates L, Kavanaugh A, Mease P et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis & Rheumatology / Volume 68 / Issue 5 (S 1060-1071) / 2016

28 Gossec L, Smolen J, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis / 75 (S: 499-510) / 2016

29 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of Spondylo-Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis / 68 (S 777-783) / 2009

es in der Therapieempfehlung konkret: „Bei Patienten mit extra-muskuloskelettalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer Uveitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Psoriasis sollte die unterschiedliche Effektivität der verschiedenen Biologika auf diese Manifestationen beachtet werden.“³⁰

Bezüglich der Wirksamkeit der TNF-alpha-Inhibitoren heißt es ferner, dass sich die TNF-alpha-Inhibitoren zwar grundsätzlich positiv auf die Inzidenzraten der Uveitis auswirken, dass es jedoch Hinweise auf eine partiell unterschiedliche Wirksamkeit sowohl bei Uveitiden als auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gäbe. Daher solle bei einer begleitenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ein monoklonaler Antikörper gegenüber dem Fusionsprotein Etanercept vorgezogen werden³⁰.

Dies belegt zum einen erneut die Unterschiedlichkeit der subkutanen TNF-alpha-Inhibitoren, aber zum anderen verdeutlicht es auch die klinische Relevanz, da es sich um entsprechend häufige Krankheitsbild-definierende Merkmale der axialen Spondyloarthritis handelt.

Rheumatoide Arthritis

[...] Das IQWiG leitet für zwei Fragestellungen jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen bzw. einen höheren Schaden innerhalb der hier einbezogenen TNF-alpha-Inhibitoren ab:

„Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung

In der Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung liegt für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Adalimumab und von Etanercept jeweils gegenüber Certolizumab Pegol und Tocilizumab vor.“³¹

„Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen

Für Certolizumab Pegol gibt es gegenüber allen Biologika einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für 1 oder mehrere der folgenden 3 Endpunkte: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Infektionen, schwerwiegende Infektionen.“

In beiden Fällen, in denen bezogen auf eine Fragestellung die Beleglage eine Schlussfolgerung bezüglich der Aussage zwischen Biologika zuließ, war diese zu Ungunsten von Certolizumab Pegol. Insofern überrascht die vorgeschlagene Eingruppierung basierend auf dem erst kürzlich publizierten IQWiG Bericht umso mehr.

[...] Als einziger der betrachteten TNF-alpha-Inhibitoren hat Golimumab keine Zulassung in der Monotherapie – auch nicht im Falle der Unverträglichkeit oder Intoleranz gegenüber MTX.[...]

Hexal

[...] Adalimumab weist die größte Bandbreite an zugelassenen Indikationen auf.

Obwohl die Wirkungsweise der einzelnen TNF- α -Inhibitoren intensiv untersucht wurde, bleiben weiterhin viele Fragestellungen ungeklärt. So ist beispielsweise Etanercept bei keiner chronisch-entzündlichen Darmerkrankung zugelassen.[...]

Rheumatoide Arthritis

30 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen* Langfassung zur S3- Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen. AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003, Entwicklungsstufe: S3 Version: 2019

31 IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 795, Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis. Abschlussbericht Auftrag: A16-70; Version: 1.0; Stand: 23.07.2019

In der Indikation rheumatoide Arthritis sind alle 4 TNF- α -Inhibitoren zugelassen [...]. Die Inhibitoren sind sowohl in der Erstlinientherapie (Etanercept als einziges zur Monotherapie) als auch für weitere Therapielinien zugelassen, wobei Golimumab nur in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden darf (Fachinformation Enbrel[®] und Fachinformation Simponi[®]). Unterschiede finden sich also bereits in der Zulassung der TNF- α -Inhibitoren für diese Indikation.

Bislang fehlen Langzeituntersuchungen, in denen diese Wirkstoffe gegeneinander getestet wurden. In seinem Abschlussbericht zu Biologika bei rheumatoider Arthritis hat das IQWiG dennoch erste Hinweise für Unterschiede zwischen den Biologika identifiziert.[...]

Laut S2e-Leitlinie soll bei nicht ausreichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit der ersten biologischen krankheitsmodifizierenden (bDMARD) Therapie der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein zielgerichtetes synthetisches DMARD (tsDMARD) erfolgen³².

Der Wechsel von einem TNF- α -Inhibitor auf einen anderen TNF- α -Inhibitor wurde bereits in der GO-After-Studie in Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Patienten mit rheumatoider Arthritis und vorausgehender TNF- α -Inhibitor-Therapie erhielten Golimumab in einer 50 mg oder 100 mg Dosierung oder Placebo. Die Patienten sprachen gut auf die Golimumab-Therapie an, so dass Golimumab als Alternative nach einem Versagen eines vorangehenden TNF- α -Inhibitors angesehen werden kann³³. Diese Studie zeigt die Wirksamkeit eines TNF- α -Inhibitors nach Unwirksamkeit eines ersten, wodurch deutlich aufgezeigt wird, dass sehr wohl Unterschiede zwischen den einzelnen TNF- α -Inhibitoren bestehen.

Psoriasis-Arthritis

In der Indikation Psoriasis-Arthritis konnte in einer Phase III-Studie für Golimumab bei 56% der Patienten der Endpunkt PASI 75 in der Dosierung 50 mg erreicht werden³⁴. Dieser Wert ist vergleichbar zu Adalimumab (59%) und Infliximab (60%). Für Etanercept (23%) wurde in vergleichbaren Studien ein geringerer Wert ermittelt³⁵.

Die Einordnung von vier unterschiedlichen TNF- α -Inhibitoren in eine Festbetragsgruppe erweckt den Eindruck, dass zwischen diesen Inhibitoren keine pharmako-therapeutischen Unterschiede bestehen.

Die Tatsache, dass die S2e-Leitlinie zur rheumatoiden Arthritis den Wechsel von einem bDMARD auf ein anderes bDMARD mit gleichem Wirkmechanismus (z.B. TNF- α -Blockade) empfiehlt, die Wirksamkeit eines TNF- α -Inhibitors nach Unwirksamkeit eines ersten mit der GO-After-Studie gezeigt wurde, sowie die unterschiedlichen Ansprechraten bei der Psoriasis-Arthritis belegen, dass es eben doch pharmako-therapeutische Unterschiede gibt und innerhalb der TNF- α -Inhibitoren Therapiealternativen vorliegen.

[...] Die Zulassung von Etanercept zur Monotherapie in der Erstlinie differenziert diesen TNF- α -Inhibitor von den anderen zugelassenen Substanzen. Golimumab ist in der weiteren Therapielinie nicht als Monotherapie zugelassen.

32 Fiehn C et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. AWMF online

33 Smolen S et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009 Jul 18;374(9685):210-219 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560810>

34 Michelon M., Alice G. Role of golimumab, a TNF-alpha inhibitor, in the treatment of the psoriatic arthritis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2010 May 25;3:79-84

35 Mease PJ et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3279-3289

Des Weiteren hervorzuheben sind die beiden TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Certolizumab pegol in der Indikation Psoriasis. Beide sind hier ebenfalls in der Erstlinie als Monotherapie zugelassen.

Sanofi-Aventis

Drei der vier Wirkstoffe der TNF-Inhibitoren, Adalimumab, Etanercept und Certolizumab pegol, sind zugelassen für eine Behandlung von Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis in Kombination mit MTX und in Monotherapie ohne MTX. Dementgegen hat Golimumab für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis ausschließlich eine Zulassung für die Kombinationstherapie mit MTX. Eine Zulassung von Golimumab auch für die Monotherapie besteht lediglich für die Behandlung einer Psoriasis-Arthritis. Der Zulassungsstatus der unterschiedlichen Wirkstoffe der TNF-Inhibitoren stimmt somit auch in diesem Punkt nicht überein und eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit auf pharmakologisch-therapeutischer Basis ist nicht gegeben.

BAH

Weitere Unterschiede betreffen den Zulassungsstatus im Hinblick auf Mono- und Kombinationstherapie sowie die Therapielinie (Erstbehandlung vs. Zweitlinie/weitere Therapielinien). So ist Etanercept als einziges Biologikum bei der rheumatoiden Arthritis, dem bedeutsamsten Anwendungsgebiet der Gruppenmitglieder, in der Erstlinie ohne Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen. Eine Zulassung als Monotherapie in höheren Therapielinien (nach unzureichendem Ansprechen auf DMARD incl. MTX) in der rA besitzen Adalimumab, Certolizumab pegol und Etanercept, jedoch nicht Golimumab. In weiteren bedeutsamen Indikationen sind nicht alle Gruppenmitglieder zugelassen. So haben für Psoriasis nur Adalimumab, Certolizumab pegol und Etanercept die Zulassung. Für Colitis ulcerosa sind nur Adalimumab und Golimumab zugelassen, für Morbus Crohn sogar nur Adalimumab. Diese Unterschiede sprechen deutlich gegen eine gemeinsame Festbetragsgruppe.

Pro Generika

[...] Derart unterschiedliche Indikationen sollten unseres Erachtens nach, nicht in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 vermengt werden. Auch das Bundessozialgericht (BSG v.01.03.2011- B KR 7/10) hat eindeutig betont, dass der G-BA bei der Festbetragsgruppenbildung zwar ein Ermessen hat, seine Entscheidung dabei aber an der Zulassung und somit an den Anwendungsgebieten auszurichten hat [...]. Die unterschiedlichen Anwendungsgebiete bedingen daneben unterschiedliche Behandlungszeiten sowie Dosierungen und Applikationsintervalle und führen zu Verzerrungen bei den Vergleichsgrößen.

Pfizer

Insbesondere basierend auf den Zulassungen (Fachinformationen) ergeben sich außerdem erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Indikationsspektren der vier Substanzen als auch bezüglich der zu behandelnden Patientenpopulationen.

Bewertung:

Alle von der Festbetragsgruppe umfassten TNF-alpha-Inhibitoren haben aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in den Anwendungsgebieten „Axiale Spondyloarthritis,

Psoriasis-Arthritis, rheumatoide Arthritis“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Es ergibt sich keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten aufgrund der Tatsache, dass innerhalb der Festbetragsgruppe nur Adalimumab für die Anwendungsgebiete Uveitis, Acne inversa und Morbus Crohn zugelassen ist. Von der Festbetragsgruppe sind unter Berücksichtigung der Biosimilars mehrere Arzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab und Zulassung für die genannten Anwendungsgebiete umfasst, so dass sich kein Alleinstellungsmerkmal für ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff ergibt. Für die Behandlung des Morbus Crohn ist außerhalb der Festbetragsgruppe von den TNF-alpha-Inhibitoren der Wirkstoff Infliximab für diese Indikation zugelassen.

Soweit der Stellungnehmer anführt, dass nur zwei oder drei der einbezogenen Wirkstoffe eine Zulassung für eine bestimmte Indikation besitzen, so sind damit Therapiealternativen bereits innerhalb der Festbetragsgruppe verfügbar. Der gemeinsame Bezugspunkt für die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt sich aus dem gemeinsamen Anwendungsgebiet.

Mögliche Heterogenitäten der Wirkstoffe in einzelnen Aspekten der Wirksamkeit oder auch des Zulassungsstatus im Hinblick auf eine Mono- oder Kombinationstherapie stehen der Festbetragsgruppenbildung grundsätzlich nicht entgegen. Es ergeben sich daraus keine Einschränkungen von Therapiemöglichkeiten. Auch liegt kein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung vor.

Auch die im IQWiG-Abschlussbericht zu biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln bei rheumatoider Arthritis beschriebenen Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen von Adalimumab und Etanercept gegenüber Certolizumab Pegol nur in dem Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ (Kombinationstherapie mit Methotrexat ohne Methotrexat-Vorbehandlung) sowie für einen höheren Schaden von Certolizumab Pegol gegenüber den anderen Wirkstoffen in einem bis drei der Endpunkte „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Infektionen, schwerwiegende Infektionen“ (Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen) begründet keine Änderung der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe. Es liegt kein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung für einen der Wirkstoffe gegenüber einem anderen der Festbetragsgruppe vor, der eine Ausgruppierung rechtfertigen würde (vgl. Bewertung zu den Einwänden 24-28).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG, dass zwischen den TNF-alpha-Inhibitoren keine wesentlichen Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten bestehen. Jedenfalls ergeben sich keine Belege für therapierelevante Unterschiede, die eine Ausgruppierung eines der vier Wirkstoffe aus der vorliegenden Festbetragsgruppe rechtfertigen würden.

Die Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2 bedeutet nicht vollständige Übereinstimmung, sondern Vergleichbarkeit in bestimmten pharmakologisch-therapeutischen Kriterien.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

10. Einwand:

Bisher keine Langzeitstudien zur Vergleichbarkeit der TNF- α - Inhibitoren

Fresenius Kabi

Alle 4 Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Certolizumab unterscheiden sich in Applikation, Kinetik und Grad der TNF- α -Blockade und weisen ein eigenes

Nebenwirkungsprofil auf und sind somit nicht kompromisslos vergleichbar und sind nicht regelhaft gegeneinander ersatzbar resp. austauschbar. Eine evidenzbasierte Therapieentscheidung sollte, nach heute gültigen und in Leitlinien verankerten Konsensusempfehlungen, das spezifische Risiko-Patientenprofil (Komorbiditäten, Vorerkrankungen ect.) sowie die individuellen Bedürfnisse des Patienten (u.a. Applikationsintervalle) berücksichtigen, was in diesem Kontext bislang nicht abgebildet wird.

Eine gemeinsame Therapieentscheidung ("Shared-Decision-Making") ist essenzieller Bestandteil einer patientenzentrierten Versorgung! Ein negativer Impact auf die Adherence und den damit verbundenen Therapieerfolg kann so minimiert werden. Um die Effektivität und die Sicherheit von Tumornekrosefaktor- α -Blockern bestmöglich analysieren zu können, sind Langzeitanalysen und einheitliche Studien zum Vergleich einzelner Wirkstoffe notwendig.

Am Beispiel einer von Lemos et al³⁶ im April 2014 publizierten Metaanalyse zur Effektivität und Sicherheit von TNF-Blockern in der Therapie von Psoriasis-Arthritis wurden die Substanzen Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Infliximab analysiert. Es wurden verschiedene Datenbanken nach Studien gescreent, in denen die Substanzen sowohl untereinander als auch mit Kontrollgruppen verglichen wurden. Insgesamt wurden 9 randomisiert kontrollierte und 6 Beobachtungsstudien einbezogen.

Im Ergebnis konnten die Substanzen untereinander nicht verglichen werden, da sich keine der Studien primär mit dem Vergleich einzelner Substanzgruppen beschäftigt hat. Die Daten der Metaanalyse gaben aber Hinweise darauf, dass nur eine Therapie Etanercept einen Vorteil hinsichtlich Daktylitis und Enthesitis bewirkte.

Um die Effektivität und die Sicherheit von Tumornekrosefaktor- α -Blockern bestmöglich analysieren zu können, sind Langzeitanalysen und einheitliche Studien zum Vergleich einzelner Wirkstoffe vonnöten.

Bewertung:

Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne der Aut-idem-Regelung beliebig bei einer Patientin / einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

Dass keine Langzeitstudien mit direktem Vergleich der TNF-alpha-Inhibitoren vorliegen, spricht nicht gegen eine Festbetragsgruppenbildung mit TNF-alpha-Inhibitoren aufgrund ihrer pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit entsprechend der Kriterien gemäß 4. Kapitel §§ 19-22 Verfo. Ein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung in einem der gemeinsamen Anwendungsgebiete liegt nicht vor und kann auch ausschließlich für patentgeschützte Arzneimittel im gemeinsamen Anwendungsgebiet der Festbetragsgruppe erbracht werden (vgl. auch Bewertung zu den Einwänden 24-28).

Insgesamt zeigen auch die Ergebnisse im Abschlussbericht des IQWiG über die Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis [A16-70], dass zwischen den TNF-alpha-Inhibitoren keine wesentlichen Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten bestehen. Jedenfalls ergeben sich keine Belege für therapierelevante Unterschiede, die eine Ausgruppierung eines der vier Wirkstoffe aus der vorliegenden Festbetragsgruppen rechtfertigen würden.

36 Lemos LLP, Oliveira Costa J de, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. Rheumatol Int 2014; 34(10):1345–60.

11. Einwand:

Unterschiede in der Immunabwehr gegen bestimmte Parasiten

Hexal

[...] In einer Studie des Paul-Ehrlich-Instituts konnte gezeigt werden, dass sich die Immunabwehr gegen bestimmte Parasiten in menschlichen Zellen unter der Behandlung der einzelnen TNF- α -Inhibitoren unterscheidet. Die Wissenschaftler untersuchten hier die Immunantwort in T-Zellen gegen Leishmanien unter dem Einfluss der verschiedenen TNF- α -Inhibitoren Remicade[®] (Infliximab), Humira[®] (Adalimumab) und Cimzia[®] (Certolizumab pegol) und stellten fest, dass die Parasitenbekämpfung unter der Behandlung mit den TNF-Antagonisten Infliximab und Adalimumab herabgesetzt war und es somit zur Vermehrung der Parasiten kam, während die Parasitenbekämpfung durch eine Behandlung mit Certolizumab pegol nicht gesenkt war. Als Erklärung für diese unterschiedliche Immunabwehr wurde in dieser Studie die Pegylierung bei Certolizumab pegol aufgeführt. Generell dient eine Pegylierung dazu, die Halbwertszeit des Wirkstoffs zu verlängern, da diese besser vor einem Abbau schützt. Zusätzlich zu dieser Wirkung scheint die Pegylierung aber auch eine immunstimulatorische Wirkung zu besitzen. Diese Ergebnisse wurden *in vivo* zwar noch nicht bestätigt, könnten aber vor allem interessant für Patienten in Gebieten mit hoher Inzidenz von Leishmaniose sein, bei denen eine Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor angezeigt ist³⁷.

Bewertung:

Der Einwand spricht nicht gegen eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der Wirkstoffe. Ausgenommen von der Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, die eine therapeutische Verbesserung bedeuten. Diese muss im gemeinsamen Anwendungsgebiet aufgrund der Fachinformation und durch Bewertung von klinischen Studien nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen werden. Das vorgebrachte Argument hinsichtlich möglicher Unterschiede in der Immunabwehr gegen Parasiten auf Basis von *in-vitro*-Studien führt daher zu keiner Änderung am Richtlinienentwurf.

12. Einwand:

Unterschiede bei den Hilfsstoffen

Hexal

Die Injektionslösung der verschiedenen TNF- α -Inhibitoren enthält unterschiedliche Hilfsstoffe, was in Einzelfällen zu Problemen aufgrund von Unverträglichkeiten oder Allergien führen kann. So ist bei Golimumab Sorbitol in der zu injizierenden Lösung enthalten, was bei Patienten mit einer hereditären Fructose-Intoleranz laut der Fachinformation von Simponi[®] beachtet werden muss.

Zusätzlich bestehen Unterschiede bei den verwendeten Hilfsstoffen innerhalb der Adalimumab-Biosimilars Gruppe. Die Biosimilars zu Adalimumab Imraldi[®] und Hulio[®] enthalten Sorbitol, wohingegen bei den weiteren Adalimumab-Biosimilars dieser Hilfsstoff nicht enthalten ist. Im Vergleich zur Fachinformation von Simponi[®] wird in den Fachinformationen zu Imraldi[®] und Hulio[®] sogar darauf hingewiesen, dass Patienten mit einer hereditären Fructose-Intoleranz dieses Arzneimittel nicht anwenden sollen. [...]

Bewertung:

37 Arens K et al. Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapeutics Differentially Affect Leishmania Infection of Human Macrophages. Front Immunol. 2018 Jul 31;9:1772

Die angeführten Unterschiede bei den verwendeten Hilfsstoffen sind grundsätzlich für die Festbetragsgruppenbildung nicht relevant. Unverträglichkeiten oder Überempfindlichkeiten gegenüber sonstigen Bestandteilen sind patientenindividuell und können bei jeder Arzneimitteltherapie auftreten.

3.2. Einwände zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten

13. Einwand:

Arzneimittel zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen – spezielle Wirkstärken

Amgen

Im Fall der TNF-alpha Inhibitoren nimmt der G-BA fünf Packungen Enbrel® (Wirkstoff: Etanercept) von der Gruppenbildung aus, wie es der Anlage zur Preisübersicht aus den Tragenden Gründen zu entnehmen ist. Es findet sich allerdings keine Begründung in den Tragenden Gründen des G-BA, die das Vorgehen erläutern. Gleichzeitig belässt der G-BA mehrere weitere Packungen anderer Wirkstoffe, die ausschließlich für Kinder und Jugendliche zugelassen sind, in der Festbetragsgruppe. Eine Übersicht zu den Kinderpackungen mit dem jeweiligen Hinweis, ob sie bei der Gruppenbildung vom G-BA einbezogen wurden ist in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht Kinderpackungen (Stand 01.10.2019)

Wirkstoff	Packung	Darreichungsform	Berücksichtigung in FB-Gruppe
Adalimumab	AMGEVITA® 20 mg / 0,4 ml	Fertigspritze	Eingeschlossen
	Humira® 20 mg	Fertigspritze	
	Hulio® 40 mg / 0,8 ml	Durchstechflasche	
	Humira® 40 mg / 08 ml	Durchstechflasche	
	IDACIO 40 mg / 0,8 ml	Durchstechflasche	
Etanercept	Enbrel® 10 mg	Durchstechflasche	Ausgenommen
Golimumab	Simponi® 45 mg / 0,45 ml	Injektor	Unklar*

FB: Festbetrag

* Zum 05/2019 noch nicht auf dem Markt verfügbar.

Folgerung

Die Vorgehensweise des G-BA zum Einschluss von Kinderpackungen ist nicht konsistent und damit nicht nachvollziehbar. Aufgrund dessen ist die derzeitige Gruppenbildung nicht adäquat und muss angepasst werden.

BAH (Pro Generika)

Die Wirkstärke 10 mg von Etanercept, welche nur vom Originalanbieter vertrieben wird und ausschließlich für pädiatrische Patienten vorgesehen ist, war bereits bei der

Festbetragsgruppenbildung von Etanercept von der Gruppenbildung ausgeschlossen. Der G-BA hat dies im Text der Tragenden Gründe zum Beschluss klargestellt, in den Tragenden Gründen des Stellungnahmeverfahrens jedoch nicht erwähnt. Diese Wirkstärke ist auch jetzt (zurecht) in der Tabelle mit der Preisübersicht zu dieser Festbetragsgruppe in den Tragenden Gründen nicht enthalten. Es gibt jedoch weitere Arzneimittel mit von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffen, die ausschließlich für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vorgesehen sind.

Dies sind die Wirkstärke 20 mg von Adalimumab (ausgeboten von AbbVie und Amgen), das Arzneimittel IDACIO 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen und das Arzneimittel HUMIRA 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (aV, Ersatz ist die 20 mg-Wirkstärke). Die 20 mg-Wirkstärke von Adalimumab und das Arzneimittel IDACIO 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind ausweislich des Preistableaus zur Festbetragsgruppenbildung vorgesehen.

Der G-BA schließt offensichtlich die Kinderarzneimittel mit dem Wirkstoff Etanercept von der Gruppenbildung aus, die Kinderarzneimittel mit Adalimumab jedoch nicht. Dies bedeutet eine Benachteiligung von Kindern und eine unsachgemäße Ungleichbehandlung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Adalimumab gegenüber Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Etanercept bei gleicher Sachlage. Die Vorgehensweise ist inkonsistent. Eine Rationale dafür wird nicht genannt. Überhaupt wird nicht transparent gemacht, welche Fertigarzneimittelpackungen von der Gruppenbeschreibung grundsätzlich umfasst sind, aber aus Versorgungsgründen von der Gruppenbildung ausgenommen werden. Hier sind klare, den Marktbeteiligten bekanntgegebene, Kriterien erforderlich, um eine sachgerechte und vor allem willkürfreie Einordnung aktueller und auch zukünftig in den Markt eintretender Fertigarzneimittel zu ermöglichen.

Biogen

[...] Bei Ausübung von Ermessen ist stets diejenige Regelungsmöglichkeit zu bevorzugen, die die Leistungsrechte der Versicherten weitestgehend verwirklicht. Auch dieser zentrale Grundsatz des gesamten Sozialversicherungsrechts würde verletzt, wenn der GBA wie im vorliegenden Falle kindergerechte Darreichungsformen im Rahmen seiner Festbetragsgruppenbildung unterschiedlich berücksichtigen würde.

Bei Etanercept gehen gemäß der Anhörungsunterlagen die Arzneimittelformen für Kinder (z. B. Enbrel 10mg) nicht in die Festbetragsgruppe ein.

Bei Adalimumab ist hingegen vorgesehen, die Arzneiformen für Kinder (z. B. Humira 20mg) in die FB-Gruppe zu integrieren, obwohl die Fachinformation unter Kapitel 4.1 (Anwendungsgebiete) ausschließlich Anwendungsgebiete für Kinder und Jugendliche ausweist:

Juvenile idiopathische Arthritis Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen Uveitis bei Kindern und Jugendlichen. Auch das Kapitel 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der FI von Humira 20mg weist bei den Dosisvorgaben ausdrücklich und ausschließlich auf pädiatrische Patienten hin.

Nicht nachvollziehbar ist deswegen, dass bei der jetzt zur Anhörung gestellten Gruppenbildung bei der Bewertung der Kinderformen von Adalimumab nicht die gleiche Methodik wie bei Etanercept Anwendung findet.

Aus Sicht der Biogen GmbH führt die Einbeziehung der Kinderformen von Adalimumab zu Verzerrungen in der Vergleichsgrößenberechnung für diesen Wirkstoff, welche in ihren Auswirkungen die FB-Bestimmung alle Wirkstoffe betreffen würde.

Pfizer

Etanercept wird für Kinder und Jugendliche unter 62,5 kg gewichtsabhängig dosiert unter Verwendung von Enbrel® in der Darreichungsform Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Diese altersgerechte Darreichungsform steht von Enbrel® in den Wirkstärken 10 mg für Kinder bis 12,5 bzw. 25 kg Körpergewicht bzw. 25 mg für Kinder und Jugendliche von 12,5 kg bzw. 25 kg bis unter 62,5 kg Körpergewicht zur Verfügung. Neben der bereits ausgeschlossenen Wirkstärke von 10 mg (siehe Tragende Gründe) ist daher insbesondere auch die Darreichungsform 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung auszuschließen.

Weiterhin lässt sich nur Etanercept wirtschaftlich und individuell applizieren. Adalimumab 20mg lässt sich nicht individuell dosieren, sondern wird nur in einem Körpergewichtsbereich eingesetzt. Golimumab lässt sich nur bei Kindern < 40 kg individuell dosieren, durch die Einmalentnahme hat man gerade bei Kindern mit niedrigem Körpergewicht einen großen Verwurf. [...]

Falls der G-BA der Ausgruppierung von Etanercept nicht folgen sollte, sind zur Gleichbehandlung der TNF- α -Inhibitoren hinsichtlich der Handelsformen für Kinder und Jugendliche zusätzlich für Etanercept die Darreichungsform 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung und für Adalimumab die Wirkstärke 20 mg herauszunehmen.

Mylan

[...] Es gibt auch speziell für Kinder zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab. Allerdings werden sie mit in die Festbetragsgruppenbildung einbezogen. Laut Produktstand vom 1. Mai 2019 sind dies die PZNs 9393366, 9928979, 10418120, 14338754, 13902709, 15317783, 14411617, 14299497 und 15396251. Diese Arzneimittel müssen ebenso wie die Arzneimittel mit 10mg Etanercept von der Festbetragsgruppenbildung ausgenommen werden.

Bewertung:

Für die Prüfung, ob Therapiemöglichkeiten und medizinische Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen, stellt das Bundessozialgericht (BSG) in seiner Entscheidung vom 17.09.2013 (Az.: B 1 KR 54/12 R) auf 4. Kapitel § 24 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ab. Danach können als medizinische Verordnungsalternativen auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen oder Maßnahmen, die auch ohne Arzneimitteltherapie zur Erreichung des therapeutischen Ziels führen, zur Verfügung stehen. Ergänzend wird auch innerhalb einer Festbetragsgruppe geprüft, ob Verordnungsalternativen eingeschränkt werden. So können Fertigarzneimittel, die über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügen, von der Gruppenbildung freigestellt werden. Fertigarzneimittel besitzen ein singuläres Anwendungsgebiet, wenn es innerhalb einer Festbetragsgruppe kein Fertigarzneimittel gibt, das über dieses singuläre Anwendungsgebiet hinaus ein Anwendungsgebiet mit einem anderen Fertigarzneimittel der Festbetragsgruppe teilt und dieses insoweit eine Verbindung zum gemeinsamen Anwendungsgebiet herstellt.

Einem Beschluss steht auch nicht entgegen, dass gemäß § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V in Bezug auf die Prüfung, ob durch eine Festbetragsgruppenbildung Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen insbesondere altersgerechte Darreichungsformen für Kinder berücksichtigt werden können. Bei den von der Festbetragsgruppe umfassten Darreichungsformen und Applikationssystemen handelt es sich um für Kinder und Erwachsene gleichermaßen geeignete Darreichungsformen und Applikationssysteme. Demzufolge gibt es bezogen auf die eingruppierten Wirkstoffe keine spezifische Darreichungsform für Kinder, so dass § 35 Absatz 1 Satz 8 letzter Halbsatz SGB V nicht zur Anwendung kommt.

Unbenommen davon werden Adalimumab-haltige Arzneimittel mit der Wirkstärke ≤ 20 mg, Etanercept-haltige Arzneimittel mit der Wirkstärke ≤ 10 mg und Golimumab-haltige Arzneimittel mit der Wirkstärke ≤ 45 mg von der Festbetragsgruppenbildung ausgenommen. Hinsichtlich dieser Arzneimittel ließ sich auf der Grundlage der Fachinformationen feststellen, dass sie ausschließlich zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorgesehen sind und bezogen auf das jeweilige Körpergewicht dosiert werden. Ein vergleichbarer Sachverhalt stellt sich für Adalimumab- und Etanercept-haltige Arzneimittel mit höheren Wirkstärken nicht dar, da die jeweiligen Wirkstärken sich auch für die Anwendung bei Erwachsenen eignen und daher nicht gleichermaßen eine Ausnahme von der Gruppenbildung rechtfertigen können. Die Gruppenbeschreibung wird entsprechend angepasst.

Ausgehend hiervon ist die gesetzliche Voraussetzung, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen, als erfüllt anzusehen. Dabei liegen Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppenbildung im Gestaltungsspielraum des Gemeinsamen Bundesausschusses (BSG, Urteil vom 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 38).

14. Einwand:

Behandlung von Kindern und Jugendlichen: Erweiterte Oligoarthritis und Psoriasis-Arthritis, Monotherapie der juvenilen idiopathischen Arthritis

Pfizer

Etanercept stellt in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit einer erweiterten (extended) Oligoarthritis (eOA) oder Psoriasis-Arthritis (PsA), die etwa 15 % aller Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)-Subtypen ausmachen, die einzige untersuchte und zugelassene Behandlungsoption nach Versagen einer konventionellen Therapie dar. Die Festbetragsgruppenbildung mit Adalimumab, Golimumab und Certolizumab würde für die oben genannten Patientengruppen zu einer Einschränkung der Therapiemöglichkeiten führen.

Zudem kann der G-BA auch nicht einfach darauf verweisen, dass es außerhalb der geplanten Festbetragsgruppe andere zugelassene Arzneimittel geben würde, die für die genannte Patientenpopulation von Kindern/Jugendlichen mit einer eOA oder PsA 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 (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 konkrete Überlegungen zu diesem Aspekt. 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 mit einer eOA oder PsA keine therapeutisch gleichwertigen Präparate zu Etanercept gibt. Dabei muss auch Folgendes berücksichtigt werden: selbst wenn man Therapiealternativen außerhalb der TNF- α -Inhibitoren in Betracht ziehen würde (Biologika, z.B. Interleukin-Hemmer), würden die Therapieoptionen eingeschränkt werden, z.B. nach Therapieversagen. [...]

Hexal

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind Etanercept, Golimumab und Adalimumab unter anderem in der Indikation juvenile idiopathische Arthritis zugelassen, wobei

nur für Etanercept die Zulassung in Monotherapie besteht. Für Certolizumab pegol ist hingegen keine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Bewertung:

Die vorliegende Festbetragsgruppe umfasst unter Berücksichtigung der Biosimilars sowohl für den Wirkstoff Etanercept als auch für den Wirkstoff Adalimumab, die jeweils für bestimmte Untergruppen der Juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen sind, mehrere Arzneimittel. Folglich liegt keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten vor.

15. Einwand:

Unterschiede in der Anwendung subkutaner TNF-alpha-Inhibitoren während Schwangerschaft und Stillzeit

Abbvie

Aufgrund der mittlerweile langjährigen Erfahrung mit TNF-alpha-Inhibitoren sind die Sicherheitsprofile der einbezogenen Wirkstoffe gut einschätzbar. Aber auch hier gibt es Unterschiede, wie das Beispiel eines Vergleiches zum Einsatz bei Patienten in der Schwangerschaft bzw. Stillzeit zeigt. So sollten zwar Frauen im gebärfähigen Alter unter der Therapie aller vier Biologika zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen; die Dauer der Fortführung der Kontrazeption nach der letzten Gabe schwankt jedoch zwischen mindestens 3 Wochen (Etanercept), fünf Monaten (Adalimumab, Certolizumab) und mindestens 6 Monaten (Golimumab). Auch kann beispielsweise die Therapie während der Stillzeit fortgesetzt (Adalimumab, Certolizumab) oder auch abgesetzt werden müssen (Golimumab).[...]

Fresenius Kabi

[...] Nicht alle verfügbaren TNF α -Inhibitoren sind bei Patientinnen mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen in der Schwangerschaft oder Stillzeit indiziert. Da Certolizumab Pegol keine Fc-Region enthält, bindet es nicht an den neonatalen Fc-Rezeptor und ein FcRn-vermittelter Transport von Certolizumab Pegol durch die Plazenta ist unwahrscheinlich. Nach der CRIB-Studie^{38 39} ist ausschließlich Certolizumab Pegol eine potentielle Option, wenn eine klinische Notwendigkeit für eine Anti-TNF-Behandlung bei Patientinnen besteht, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind. Auch während der Stillzeit kann Certolizumab Pegol angewendet werden: die CRADLE-Studie belegt den minimalen Übertritt von Certolizumab Pegol vom Plasma in die Muttermilch⁴⁰.

Hexal (Sanofi-Aventis)

Zu einigen TNF- α -Inhibitoren fehlen hinreichende Daten zur sicheren Anwendung in der Schwangerschaft. Aufgrund dessen lauten die Empfehlungen in den einschlägigen Fachinformationen zur Anwendung in der Schwangerschaft von den Angaben „*sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist*“ (Enbrel[®]), über „*sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist*“ (Humira[®]), bis hin zu „*sollte nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies klinisch notwendig ist*“ (Cimzia[®]).

38 Mariette X et al. Ann Rheum Dis 2018; 77 (2): 228-233

39 Alijotas-Reig J et al. Clin Rev Allergy Immunol 2017; 53 (1): 40-53

40 Clowse MEB et al Ann Rheum Dis 2017; 76 (11): 1890-1896.

Seit März 2018 hat die FDA die Therapie mit dem TNF- α -Inhibitor Certolizumab pegol zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und von Morbus Crohn (in dieser Indikation nur in den US zugelassen) während der Schwangerschaft und Stillzeit zugelassen. Als Grundlage dieser Zulassungserweiterung dienen die CRIB- und die CRADLE-Studie, in denen zum einen die Plazentagängigkeit, sowie zum anderen der Übergang von Certolizumab pegol in die Muttermilch untersucht wurde.[...]

Sanofi-Aventis

[...] Auch Adalimumab ergänzte kürzlich die Fachinformation unter Punkt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“. Grundlage hierfür bot die Auswertung von etwa 2.100 prospektiv erfassten Schwangerschaften mit einer Exposition gegenüber Adalimumab, die nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hinwies. Dementgegen wird eine Behandlung von schwangeren Patientinnen mit Etanercept oder Golimumab nicht empfohlen.

Bewertung:

Allein aus der Dauer der Fortführung einer Kontrazeption nach der letzten Gabe eines TNF-alpha-Inhibitors ergibt sich keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten, die der vorliegenden Festbetragsgruppe entgegensteht. Die Fortführung der Therapie während der Stillzeit ist gemäß Fachinformation sowohl unter Adalimumab als auch Certolizumab möglich, insofern ergibt sich auch daraus keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten.

Angaben aus den Fachinformationen zur Anwendung während der Schwangerschaft:

Adalimumab:

„Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.“ (Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung, Stand 11/2019)

Etanercept:

„Enbrel sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.“ (Fachinformation Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung, Stand 4/2019)

Certolizumab:

„Cimzia sollte nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies klinisch notwendig ist.“ (Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung, Stand 6/2019)

Golimumab:

„Die Anwendung von Golimumab bei Schwangeren wird nicht empfohlen; Golimumab darf in der Schwangerschaft nur dann verabreicht werden, wenn dies eindeutig medizinisch indiziert ist.“ (Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung, Stand 4/2019)

Aus diesen Angaben ergeben sich keine Unterschiede, die der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung entgegenstehen.

16. Einwand:

Behandlung der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa, Uveitis und Morbus Crohn

BAH

Die geplante Festbetragsgruppe kann zu einem Verlust der einzigen zugelassenen arzneilichen Therapiemöglichkeit bei Hidradenitis suppurativa/Acne inversa führen. Diese ist das Biologikum Adalimumab. Eine zulassungskonforme Versorgung der Patienten ist sicherzustellen. Weiterhin ist anzumerken, dass es zur Versorgung von Patienten mit Uveitis zwar weitere zugelassene Arzneimittel gibt, der Einsatz des hochwirksamen Biologikums Adalimumab aber die Menge der in der Erstlinie eingesetzten Glucocorticoide reduzieren oder diese gar ersetzen kann. Ein Verzicht auf eine Langzeittherapie mit Glucocorticoiden ist im Sinne des Patientenwohles wie auch des Qualitätsgebots der Krankenbehandlung des SGB V unbedingt anzustreben.

MSD

Adalimumab besitzt neben den mit den anderen Wirkstoffen gemeinsamen Anwendungsgebieten, die Indikationen „Hidradenitis suppurativa (acne inversa)“, „Uveitis“, sowie „Uveitis bei Kindern und Jugendlichen“. Diese drei Indikationen werden durch keinen weiteren Wirkstoff der Festbetragsgruppe abgedeckt. Es ist nicht zu erkennen, dass der G-BA geprüft hat, ob in diesen Anwendungsgebieten medizinisch notwendige Verordnungsalternativen gemäß § 24 Abs. 2, 4. Kapitel VerfO verfügbar sind. Zweifelsohne ist Adalimumab jedenfalls der einzige Wirkstoff dieser Gruppe, der die Therapie besonderer Patientenkollektive in den drei genannten Indikationen erschließt (vgl. hierzu BSG, Urteil vom 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 54).

Mylan

[...] Adalimumab ist derzeit die einzige systemische zugelassene Therapie für das Erkrankungsbild der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland. Somit stehen derzeit keine anderen zugelassenen Alternativen zur systemischen Therapie einer mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen zur Verfügung, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie (wie z.B. Antibiotika) ansprechen⁴¹.

Gemäß der deutschen Leitlinie 24b „Nichtinfektiöse Uveitis posterior“, ist Adalimumab die einzige therapeutische Option zur Behandlung der Uveitis posterior bei einem visusbedrohendem Verlauf oder bei unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit von Kortikosteroiden und/oder Cyclosporin A.

[...] Es gibt keine zugelassene systemische therapeutische Alternative zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 18 Jahren, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben und die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Bewertung:

41 Savage K T; Flood K S, Porter M L; Kimball A B. TNF- α inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. Ther Adv Chronic Dis. 2019, Vol. 10: 1–12

Es ergibt sich keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten aufgrund der Tatsache, dass innerhalb der Festbetragsgruppe nur Adalimumab für die Anwendungsgebiete Uveitis, Acne inversa und Morbus Crohn zugelassen ist. Von der Festbetragsgruppe sind unter Berücksichtigung der Biosimilars mehrere Arzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab und Zulassung für die genannten Anwendungsgebiete umfasst, so dass sich kein Alleinstellungsmerkmal für ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff ergibt. Für die Behandlung des Morbus Crohn ist außerhalb der Festbetragsgruppe von den TNF-alpha-Inhibitoren der Wirkstoff Infliximab für diese Indikation zugelassen.

(Siehe auch Bewertung zu Einwand 9)

17. Einwand:

Rheumatoide Arthritis (RA), Monotherapie der RA

Mylan

Aus den dargestellten pharmakologisch-therapeutischen und chemischen Unterschieden ergeben sich auch innerhalb einer Indikation, die für alle vier Wirkstoffe zugelassen ist, wie z.B. der rheumatoiden Arthritis, therapeutisch relevante Unterschiede im Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil.

Die rheumatoide Arthritis ist eine Erkrankung mit einem heterogenem Patientenkollektiv. Je nach Ausprägung, individuellem Risiko und vorliegenden Komorbiditäten sind für bestimmte Patientengruppen bestimmte Therapeutika indiziert. Vashisht und O'dell beschreiben in einer Übersichtsarbeit Unterschiede des klinischen Profils der TNF-alpha-Blocker⁴² [...].

Im Einzelnen stellen die Autoren heraus:

- *“Patients with rheumatoid arthritis inflammatory eye disease should clearly get a monoclonal antibody over etanercept. Etanercept may even exacerbate the eye disease.*
- *Patients at high risk for certain infections (tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis) should preferentially receive etanercept over one of the monoclonal antibodies as observation data clearly show these complications are much less common*
- *When antidrug antibodies are a concern, there is a clear advantage of etanercept over the monoclonal antibodies particularly infliximab and adalimumab were antidrug antibodies are best studied and clearly interfere with clinical response*
- *In pregnancy, there are theoretical advantages of particular agents, particularly certolizumab “*

Nach ihrem Fazit sind die Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis nicht austauschbar:

“There are many clinical scenarios where these agents are not, and should not be used interchangeably. To provide optimal care of our patients, physicians must be allowed to use specific agents for particular clinical situations when data clearly support that choice”

Pfizer

Ein bedeutender Teil (ca. ein Drittel) der in Deutschland mit einem Biologikum behandelten RA-Patienten wendet dieses nicht in Kombination mit einem konventionellen DMARD, insbesondere MTX, sondern in Biologika-Monotherapie an.

Für diese wichtige Patientengruppe innerhalb der RA-Population bietet die Monotherapie mit Etanercept gemäß Zulassung besondere Vorteile im Vergleich zu den anderen für die RA-Monotherapie zugelassenen TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Certolizumab.

42 Vashisht P; O'dell J. Not all TNF inhibitors in rheumatoid arthritis are created equal: important clinical differences. Expert Opinion on Biological Therapy, 17:8, 989-999

Im Unterschied zu den beiden anderen genannten Biologika ist für die Monotherapie mit Etanercept das Erreichen von zwei für die erfolgreiche RA-Behandlung entscheidenden Endpunkten (Therapieziele) explizit in der Fachinformation ausgewiesen:

- Hemmung des Fortschreitens der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und
- Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit

Durch die Bildung einer Festbetragsgruppe, in der Etanercept gemeinsam mit den anderen TNF- α -Inhibitoren zusammengefasst wird, könnte damit die angemessene Versorgung einer bedeutenden RA-Patientengruppe empfindlich gefährdet sein.

Etanercept ist darüber hinaus als einziger TNF- α -Inhibitor auch in Monotherapie bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver RA zugelassen, die zuvor nicht mit MTX behandelt wurden. Adalimumab und Certolizumab können nur bei Unverträglichkeit gegenüber MTX – oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist – als Monotherapie eingesetzt werden, das heißt, MTX muss vorher gegeben worden sein. [...]

Wiederum würde durch die Bildung einer Festbetragsgruppe der TNF- α -Inhibitoren die Versorgung einer wichtigen RA-Patientengruppe unangemessen eingeschränkt.

Bewertung:

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

Sowohl für den Wirkstoff Etanercept als auch für den Wirkstoff Adalimumab sind unter Berücksichtigung der Biosimilars mehrere Arzneimittel von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfasst, so dass sich keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten ergibt.

18. Einwand:

Berücksichtigung von Komorbiditäten

Auftreten von Infektionen einschließlich Tuberkulose

Hexal

Ein weiteres Argument, das gegen eine Gleichstellung der einzelnen TNF- α -Inhibitoren spricht, ist in einer Veröffentlichung des Rheumatologen Prof. Seitz zu finden⁴³. Hier wird beschrieben, dass bei der Wahl der TNF- α -Inhibitoren vor Therapiebeginn die individuellen Komorbiditäten der Patienten berücksichtigt werden müssen. Bei Patienten, die bereits vor Therapiebeginn eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen aufweisen, käme wohl am ehesten eine Therapie mit Etanercept in Frage, da hier aufgrund der kürzeren Halbwertszeit ein vergleichsweise rascher Therapieabbruch eingeleitet werden kann. Besondere Vorsicht ist laut Prof. Seitz auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen geboten, welche häufig als Begleiterkrankung bei rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes auftreten. Bei diesen Patienten sei zu beachten, dass die Behandlung mit Adalimumab eine Hyperlipidämie verursachen kann. Auch hier scheint sich Etanercept von den anderen TNF- α -

43 Beise, U: Workshop «Therapieentscheide bei Co-Morbiditäten», Rheuma-Top 2013 am 22. August 2013 in Pfäffikon. Auch Komorbiditäten bestimmen Wahl der Biologika. https://www.rosenfluh.ch/media/congressselection/2014/03/Auch_Komorbiditäten_bestimmen_die_Wahl_der_Biologika.pdf

Inhibitoren zu differenzieren, da unter dieser Medikation wohl keine nachteiligen Effekte auf das kardiovaskuläre System aufzutreten scheinen.

Laut den einschlägigen Fachinformationen müssen Patienten vor, während und nach der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Infektionen, einschließlich Tuberkulose, überwacht werden. Die latente Tuberkulose-Infektion kann durch den Einsatz von TNF- α -Inhibitoren reaktiviert werden. Aufgrund der vorstehend genannten Punkte ist ein bevorzugter Einsatz von Certulizumab pegol oder Etanercept bei Patientengruppen, die bereits vor Therapieeinschluss ein höheres Risiko für grippale Infekte oder andere Infektionen zeigen, zu erwägen.

Pfizer

Die Funktionen des Immunsystems von Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie der RA gelten im Allgemeinen als eingeschränkt. Deshalb sind diese Patienten, insbesondere solche im schweren Krankheitsstadium, empfänglicher für Infektionen. Viele dieser Patienten leiden zudem an Komorbiditäten, wie z. B. Diabetes mellitus, die das Immunsystem weiter herabsetzen.

Neu auftretende Infektionen sind in den Fachinformationen aller TNF- α -Inhibitoren als sehr häufige AEs aufgeführt. Klinische Studien zu diesen Medikamenten haben im Allgemeinen keine ausreichende Power, um das Risiko für seltenere oder bestimmte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, insbesondere diesbezügliche Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen, ausreichend zu erfassen. Klinische Register, aus denen viele der nachfolgend aufgeführten Daten stammen, sind in diesem Zusammenhang wichtige zusätzliche Informationsquellen, um die Langzeitsicherheit verschiedener Substanzen in großen Kollektiven unter klinischen Routinebedingungen zu untersuchen und zu vergleichen⁴⁴. Sowohl bei Patienten mit RA als auch bei Patienten mit Spondylarthropathien zeigte sich in den Registerdaten eine mindestens um den Faktor 10 niedrigere Infektionsrate unter Etanercept im Vergleich zu Adalimumab. So betrug die Inzidenzrate für Infektionen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei Patienten mit RA unter Etanercept 1,74 und unter Adalimumab 12,71. Bei Patienten mit Spondylarthropathien lag die Inzidenzrate unter Etanercept bei 1,01, während sie unter Adalimumab bei 18,9 lag⁴⁵. Die Inzidenzrate für Herpes zoster unter dem monoklonalen TNF- α -Inhibitor Adalimumab und unter Etanercept wurde im deutschen RABBIT-Register untersucht. Die Inzidenzrate pro 1000 Patientenjahre betrug für den monoklonalen Antikörper Adalimumab 11,1 (95%-KI: 7,9 – 15,1), für Etanercept 8,9 (95%-KI: 5,6 – 13,3) und für konventionelle DMARDs 5,6 (95%-KI: 3,6 – 8,3)⁴⁶.

Wenn man die Häufigkeit der schweren Fälle (multidermal und ophthalmologisch) untersucht, ändert sich die Inzidenz zu Ungunsten der monoklonalen Antikörper mit einer Inzidenzrate von 3,7 (95%-KI: 2,0 – 6,3) für die monoklonalen Antikörper, 0,8 (95%-KI: 0,009 – 2,8) für Etanercept und 0,9 (95%-KI: 0,3 – 2,4) für die Kontrollgruppe (konventionelle DMARDs)⁴⁶. Die Autoren Strangfeld et al. (2009) halten fest, dass monoklonale Antikörper möglicherweise mit einem höheren Risiko für Herpes zoster assoziiert sind⁴⁶. Diese Daten wurden 2011 im prospektiven französischen RATIO-Register bestätigt⁴⁷, in dem ein deutlich höheres Risiko bezüglich der Inzidenzrate für Herpes zoster für den monoklonalen Antikörper Adalimumab

44 Askling et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (10): 1339-44

Mariette et al. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (1): 222-9

45 Carmona et al. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (3): R72

46 Strangfeld et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *Jama*. 2009; 301 (7): 737-44

47 Serac et al. Risk of herpes zoster in patients receiving anti-TNF-alpha in the prospective French RATIO registry. *J Invest Dermatol*. 2012; 132 (3 Pt 1): 726-9

gezeigt wurde (Odds Ratio [OR]: 1,0 für Etanercept vs. OR: 3,49 (95%-KI: 1,12 – 10,90) für Adalimumab).

Die Vorteile einer Therapie mit Etanercept gegenüber Certolizumab bzgl. der Sicherheit lassen sich auch der IQWiG-Nutzenbewertung der Biologika bei RA entnehmen. In der Netzwerk-Metaanalyse in der Teilfragestellung 4 (Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Etanercept bzgl. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR:0,42 [0,18–0,96]) und Infektionen (RR:0,65 [0,48–0,89]) im Vergleich zu Certolizumab (Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis. Abschlussbericht. Auftrag: A16-70. Version 1.0. Stand: 23.07.2019).

[...] In einigen Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass unter Etanercept die niedrigsten Raten an schwerwiegenden Infektionen auftreten. So zeigt sich im italienischen GISEA (Gruppo Italiano Studio Early Arthritis)-Register eine leichte, aber signifikante Erhöhung schwerer Infektionen, die assoziiert war mit der gleichzeitigen Gabe von Steroiden, fortgeschrittenem Alter zu Beginn der TNF- α -Inhibitor-Behandlung und dem verwendeten TNF- α -Inhibitor (Etanercept: 12,8/1000 Patientenjahre (95%-KI: 6,3 – 19,4); Adalimumab: 23,7/1000 Patientenjahre (95%-KI: 13,1 – 34,2)). Im Vergleich zu Etanercept ist der Einsatz von Adalimumab ein signifikanter ($p = 0,023$) Prädiktor für das Auftreten einer Infektion⁴⁸.

Eine Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien von Minozzi et al. zeigte ein signifikant besseres Profil bzgl. schwerwiegender Infektionen für Etanercept und Golimumab im Vergleich zu Certolizumab und Adalimumab, dabei war das Ergebnis der Metaanalyse für Etanercept (OR 0,85) numerisch besser als für Golimumab (OR 1,21), jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe⁴⁹.

Dieser Vorteil von Etanercept konnte in einer weiteren Metaanalyse von Michaud et al. bestätigt werden: Etanercept wies unter allen untersuchten TNF- α -Inhibitoren die niedrigste Rate für schwerwiegende Infektionen auf (OR 0,73). Hingegen zeigte sich für Patienten unter einer Behandlung mit Adalimumab (OR 1,69), Certolizumab (OR 1,98) oder Golimumab (OR 1,55) ein signifikant höheres Risiko für schwerwiegende Infektionen⁵⁰. In der gleichen Metaanalyse zeigte sich zudem bezüglich des Abbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse eine signifikant niedrigere Rate für Etanercept im Vergleich zu Adalimumab und Certolizumab.

Eine Metaanalyse von Strand et al., welche schwerwiegende Infektionen unter einer Therapie mit Tofacitinib und biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARD) untersuchte, zeigte für Etanercept ebenso die numerisch niedrigste Rate an schwerwiegenden Infektionen (Patienten mit schwerwiegenden Infektionen pro 100 Patientenjahre unter Etanercept 4,06 vs. Adalimumab 5,04 vs. Certolizumab 7,59 und Golimumab 5,31)⁵¹.

Liao et. al konnten zudem in einer weiteren Metaanalyse zeigen, dass Etanercept unter allen TNF- α -Inhibitoren das niedrigste Risiko für Infektionen gesamt, schwerwiegende Infektionen und Tuberkulose aufweist⁵².

Etanercept bindet wesentlich weniger an transmembranes TNF- α als Adalimumab und Golimumab, die hierdurch u. a. an Granulomen Apoptose und einen Stopp des Zellzyklus auslösen (antigranulomatöse Wirkung). Diese antigranulomatöse Wirkung erhöht aber auch

48 Atzeni et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev.* 2012; 12 (2): 225-9

49 Minozzi et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15 (sup1): 11-34

50 Michaud et al. The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis Update of 44 Trials. *The American Journal of Medicine.* 2014; 127 (12): 1208-1232

51 Strand et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Research & Therapy.* 2015; 17 (1): 362

52 Liao et al. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2017; 20 (2): 161-168

das Risiko für granulomatöse Infektionen wie Tuberkulose, Listeriose oder Histoplasmose, die bei Adalimumab häufiger auftreten als bei Etanercept^{53 54}. Horiuchi et al. (2010) weisen in einer Übersicht darauf hin, dass die antigranulomatöse Wirkung einer der wichtigsten Unterschiede zwischen Etanercept und Adalimumab ist⁵⁴.

Golimumab und Certolizumab binden ebenfalls an membranständiges TNF- α . Während Golimumab eine vergleichbare antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität sowie geringere komplementabhängige Zytotoxizität im Vergleich zu Adalimumab zeigt, induziert Certolizumab einen Zelltod unabhängig von diesen Mechanismen (Fachinformationen Simponi® 50 mg Injektionslösung (4/2019), Cimzia® 200 mg Injektionslösung (6/2019)).[...]

In mehreren Analysen aus verschiedenen Biologikaregistern konnte gezeigt werden, dass Etanercept im Vergleich zu monoklonalen Antikörpern wie Adalimumab eine niedrigere Inzidenzrate an Tuberkulose aufweist^{55 56 57}.

Im Rahmen des französischen RATIO-Registers wurden über drei Jahre die Tuberkulosefälle bei Therapie mit TNF- α -Inhibitoren analysiert. Mit Etanercept behandelte RA-Patienten wiesen das gleiche Tuberkuloserisiko auf wie die Allgemeinbevölkerung (standardisiertes Inzidenzverhältnis [SIR]: 1,8; 95-%-KI: 0,7 – 4,3). Das Tuberkuloserisiko von Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, war mit einer SIR von 29,3 (95-%-KI: 20,3 – 42,4) deutlich erhöht (Etanercept: SIR 1,8; 95-%-KI: 0,7 – 4,3)⁵⁷. Ähnliche Daten ergaben sich im spanischen BIOBADASER-Register⁵⁵. In einer aktuelleren Untersuchung des britischen BSRBR-Registers (British Society for Rheumatology Biologics Register) von 2018 zeigte sich für Etanercept die mit Abstand geringste Tuberkuloseinzidenz (pro 100.000 Patienten (95-%-KI)) im Vergleich zu den anderen hier relevanten TNF- α -Inhibitoren: Etanercept 46,3 (28,8 – 74,5) vs. Adalimumab 83,3 (55,8 – 124,2) vs. Certolizumab 88,8 (22,2 – 355,3) (keine Daten für Golimumab)⁵⁸.

Eine Analyse der Daten einer großen US-amerikanischen Krankenkasse mit über 3 Mio. Versicherten (Kaiser Permanente Northern California) für die Jahre 2000 – 2008 hinsichtlich der Inzidenzrate von Tuberkulose und nichttuberkulösen mykobakteriellen Infektionen unter einer Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren zeigte für Etanercept ebenfalls eine niedrigere Rate als Adalimumab (Inzidenzrate pro 100.000 Patientennjahre (95-%-KI) für Tuberkulose 17 (0 – 41) vs. 91 (19 – 267) bzw. nichttuberkulösen mykobakteriellen Infektionen 35 (1 – 69) vs. 122 (3 – 241))⁵⁹.

Eine Metaanalyse von non-RCT zeigte, dass sich das Tuberkuloserisiko unter TNF- α -Inhibitoren statistisch signifikant unterscheidet: die Inzidenz von Tuberkulose unter Etanercept lag um den Faktor 3,88 niedriger als unter Adalimumab; bzgl. Golimumab lagen keine ausreichenden Daten vor, Certolizumab wurde nicht untersucht⁶⁰.

53 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigen (Stand: Mai 2019). Adresse: <https://www.fachinfo.de> (Zugriff am 08.10.2019)

54 Horiuchi et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (7): 1215-28

55 Gomez-Reino et al. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007; 57 (5): 756-61

56 Rutherford et al. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2018; 57 (6): 997-1001

57 Tubach et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 (7): 1884-94

58 Rutherford et al. Supplementary Data. *Rheumatology [Internet]*. 2018; 57(6):[997-1001 pp.]. Adresse: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/6/997/4909875#supplementary-data> (Zugriff am 31.10.2019). 2018

59 Winthrop et al. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (1): 37-42

60 Ai et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *The Journal of Rheumatology*. 2015; 42 (12): 2229

In einem Review aus dem Jahr 2014 wurden die Daten von Phase-3-Studien, zugehörigen Extensionstudien, Postmarketing-Studien und nationalen Studienregistern zu u. a. den Wirkstoffen Etanercept und Adalimumab in den Indikationen Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Ankylosierende Spondylitis bezüglich der Tuberkuloseinzidenz zusammengefasst. Die gepoolten Daten zeigen, dass Tuberkulosefälle unter Etanercept im Vergleich zu Adalimumab deutlich seltener auftreten: Die gepoolte Inzidenzrate / 100.000 Patienten / Jahr (\pm Standardabweichung) betrug unter Etanercept 86,53 (\pm 73,14) gegenüber 197,5 (\pm 67,14) unter Adalimumab⁶¹.

Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV)

Pfizer

[...] RA-Patienten mit zusätzlicher mittelschwerer oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV) können nur mit Etanercept sicher behandelt werden, da die Behandlung dieser Patienten mit Adalimumab, Golimumab oder Certolizumab kontraindiziert ist.[...]

Bewertung:

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

Ausgenommen von der Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, die eine therapeutische Verbesserung bedeuten. Dies trifft auf Arzneimittel mit dem Wirkstoff Etanercept bereits nicht zu, da kein Patentschutz mehr besteht. Davon unbenommen ist darauf hinzuweisen, dass die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, grundsätzlich unter Berücksichtigung der Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe erfolgt. Dies trifft auf die vorgelegte Literatur im Hinblick auf Kohorten-/Registerstudien nicht zu.

Die zitierten Metaanalysen werden im IQWiG-Abschlussbericht aufgeführt, allerdings erfüllten sie nicht das Einschlusskriterium des Einzel-RCT, um in die Bewertung aufgenommen zu werden. In der Metaanalyse Minozzi et al. 2016, in die nur RCTs mit TNF-alpha-Inhibitoren gegenüber Placebo oder keiner Behandlung (ggf. als add-on zu DMARDs) berücksichtigt wurden, wird folgendes Ergebnis ausgeführt: „The subgroup analysis investigating potentially different effects on risk by the anti-TNF drugs (adalimumab, golimumab, infliximab, certolizumab, or etanercept [...]) was statistically significant under the fixed-effects model ($p = 0.05$), while it was not under the random-effects model ($p = 0.14$), suggesting that etanercept and golimumab might have a better safety profile for serious infections, with point effects estimates closer to 1.0 (...)”.

In der Metaanalyse Michaud et al. 2014, in die nur RCTs mit TNF-alpha-Inhibitoren gegenüber Placebo oder DMARDs einbezogen wurden, finden sich folgende Ausführungen: „Tumor necrosis factor inhibitor treatment as a group was associated with a higher risk of serious infection (OR, 1.42; 95% CI, 1.13-1.78). Specifically, patients taking adalimumab, certolizumab pegol, and infliximab had a significant increase in the risk of serious infection (OR, 1.69, 1.98, and 1.63, respectively; 95% CI, 1.12-2.54, 0.99-3.96, and 1.07-2.47, respectively). Golimumab users had an OR of 1.55 (95% CI, 0.76-3.17). In contrast, etanercept was the only tumor

61 Cantini et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. J Rheumatol Suppl. 2014; 91: 47-55

necrosis factor inhibitor with a protective point estimate, although this was not significant (OR 0.73; 95% CI, 0.45-1.20).

Beide Ergebnisse dieser Metaanalysen würden nicht die Ausgruppierung von Etanercept aus der Festbetragsgruppe rechtfertigen.

Hinsichtlich des Auftretens von Infektionen sind in den Fachinformationen der vier einbezogenen Wirkstoffe abhängig von der Art der Infektion Angaben in der Spanne von „sehr häufig“ bis „selten“ bzw. „Häufigkeit nicht bekannt“ zu finden. Speziell für die Tuberkulose findet sich bei Etanercept und Golimumab die Angabe „selten“, bei „Adalimumab und Certolizumab die Angabe „gelegentlich“. Entsprechende Warnhinweise sind in allen Fachinformationen aufgenommen. (Fachinformationen Humira, Stand 11/2019; Enbrel, Stand 11/2019; Cimzia, Stand 6/2019; Simponi, Stand 4/2019)

Im Abschlussbericht des IQWiG (A16-70) ergab sich bezogen auf die Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen nur für Certolizumab Pegol gegenüber allen Biologika ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für ein oder mehrere der folgenden drei Endpunkte: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Infektionen, schwerwiegende Infektionen.

Bezüglich einer bestehenden Komorbidität Herzinsuffizienz ist darauf hinzuweisen, dass sich auch bei Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Etanercept in der Fachinformation ein Warnhinweis findet, dass das Arzneimittel nur mit Vorsicht angewendet werden sollte, da es nach Markteinführung Berichte über eine Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz bei mit Enbrel behandelten Patienten gab (Fachinformation Enbrel® 25 mg/ 50 mg, Stand 11/2019).

Insgesamt ergibt sich aus den vorgebrachten Einwänden keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten, nicht zuletzt deshalb, weil unter Berücksichtigung der Biosimilars mehrere Arzneimittel mit dem Wirkstoff Etanercept von der Festbetragsgruppe umfasst sind.

19. Einwand:

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Pfizer

Die Pharmakokinetik von Adalimumab, Certolizumab und Golimumab wurde in diesem speziellen Patientenkollektiv nicht untersucht. Es kann daher keine Aussage zu der Anwendung bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen getroffen sowie keine Dosierungsempfehlungen für diese Patienten gegeben werden. [...]

Nur für Etanercept ergibt sich eine verlässliche und bewiesene Handlungsempfehlung bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz. Eine Eingruppierung von Etanercept in die Festbetragsgruppe TNF- α -Inhibitoren schränkt daher die Therapiemöglichkeiten und die Versorgungssicherheit dieses gut definierten Patientenkollektivs ein.

Bewertung:

Von der vorliegenden Festbetragsgruppe sind unter Berücksichtigung der Biosimilars mehrere Arzneimittel mit dem Wirkstoff Etanercept umfasst, so dass es zu keiner Einschränkung von Therapiemöglichkeiten kommt.

Der Fachinformation zu Enbrel ist zu entnehmen, dass basierend auf pharmakokinetischen Daten eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich ist. Es folgt dennoch aber auch der Hinweis, dass die klinische Erfahrung mit diesen Patienten begrenzt ist (Fachinformation Enbrel® 25 mg/ 50 mg, Stand 11/2019).

20. Einwand:

Zwei der Wirkstoffe nicht zum Festbetrag verfügbar

Hexal

Im Rahmen von ersten Hochrechnungen zur voraussichtlichen Höhe des Festbetrags-Niveaus in der avisierten Gruppe der TNF- α -Inhibitoren fällt auf, dass bei zwei der vier Wirkstoffen keine am Markt befindliche PZN mehr zum Festbetrag zur Verfügung stehen wird. Durch die voraussichtliche Höhe des Festbetrags werden die Wirkstoffe Golimumab und Certolizumab pegol also vermutlich von der Versorgung der Patienten ausgeschlossen, da keine der Packungen mehr zu Festbetrag verfügbar sein wird.

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.

21. Einwand:

Notwendigkeit von Verordnungsalternativen bei Biologika

MSD

Für Therapien mit biotechnologisch hergestellten Protein- oder Antikörperarzneimitteln, wie monoklonalen Antikörpern, gelten im Gegensatz zu den herkömmlich niedermolekularen nicht-Protein- oder Antikörperarzneimitteln, zum Teil besondere Umstände und Vorsichtsmaßnahmen. So kann es unter der Therapie mit monoklonalen Antikörpern zur Bildung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern kommen, was in vielen Fällen mit teilweisem oder gänzlichem Versagen der Therapie einhergehen kann, auch die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen wird dadurch erhöht.

Insbesondere nach Therapieversagen ist ein breites Therapiespektrum von besonderer Bedeutung. So besagen die kürzlich erschienenen S2-Leitlinien zu Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierten Medikamenten: „Wenn sich nach Versagen von csDMARDs auch eine bDMARD-Therapie als nicht ausreichend wirksam erweist, so ist prinzipiell der Wechsel auf ein weiteres bDMARD mit gleichem Wirkmechanismus, auf ein bDMARD mit anderem Wirkmechanismus oder auf ein tsDMARD möglich.“³² Eine Einschränkung des Therapiespektrums sehen wir insofern, da ein Patient mit Anti-Adalimumab-Antikörpern (bis zu 14.1% der Patienten⁶³) nur noch mit einem der anderen Wirkstoffe, wie z.B. Golimumab, behandelt werden könnte.

Bei einer Berechnung eines Festbetrags auf Basis der derzeit vorgeschlagenen Gruppenbildung würden wahrscheinlich alleine die Adalimumab Biosimilars zum Festbetrag erhältlich sein, sodass ein Wechsel, der durch die S2-Leitlinie bei Versagen eines ersten Therapieversuchs oder unzureichender Wirksamkeit mit einem bDMARD ausdrücklich empfohlen wird und bei einem Patienten mit Antikörpern gegen Adalimumab für einen Behandlungserfolg zwingend notwendig ist, nicht zum Festbetrag möglich wäre. Patienten müssten somit für die Behandlung mit einem anderen, für sie wirksamen TNF-alpha-Inhibitor eine Aufzahlung leisten, die bei diesen biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen erheblich ausfallen kann. Somit bestünde die Gefahr der Unterversorgung des Patienten und das Risiko der unzureichenden Therapie, welche für die Patienten mit enormen Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen würde. Entgegen der Rechtsprechung des BSG stünde für den Versicherten in dieser Konstellation keine zuzahlungsfreie Therapie

mit einem TNF-alpha-Inhibitor zur Verfügung (vgl. BSG, Urteil vom 24.11.2004 – B 3 KR 23/04 R, Rn. 25).

Durch die derzeitige Gestaltung der Festbetragsgruppe würden folglich Therapiemöglichkeiten eingeschränkt und es ständen keine medizinisch notwendigen Verordnungsalternativen zur Verfügung.

Bewertung:

Zum möglichen Auftreten von Anti-Wirkstoff-Antikörpern siehe Bewertung zu Einwand 4.

In der zitierten S2-Leitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“ heißt es in Empfehlung 8 hinsichtlich der Auswahl der bDMARDs: „Welches bDMARD oder tsDMARD verwendet wird, kann in Anbetracht der Gleichwertigkeit der zur Verfügung stehenden Substanzen individuell (z.B. anhand patientenindividueller Kriterien) entschieden werden (...).“ In Empfehlung 10 heißt es: „Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll. (Empfehlungsgrad A) Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden. (Empfehlungsgrad D).“

Festbetragsgruppen sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Ein Anspruch, dass sämtliche Wirkstoffe zum Festbetrag verfügbar sein müssen, besteht hingegen nicht. Ein solches Erfordernis ergibt sich aus therapeutischer Sicht auch aus der genannten Leitlinie nicht, in der zum einen auf die Gleichwertigkeit der Substanzen hingewiesen wird und zum anderen nur ein einmaliger Wechsel auf ein anderes bDMARD mit gleichem Wirkprinzip für sinnvoll erachtet wird.

Es liegt in der Entscheidung der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes, im individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen bzw. eine Änderung oder Anpassung der Therapie vorzunehmen.

22. Einwand:

Keine Unbedenklichkeit hinsichtlich Therapiewechseln

Pro Generika

Dem Arzt ist durch die Einordnung von vier unterschiedlichen TNF- α -Inhibitoren in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2 nicht mehr ersichtlich, ob und wie die in den Fachinformationen beschriebenen und bekannten pharmakotherapeutischen Unterschiede eines Arzneimittels Berücksichtigung in der Therapieentscheidung finden können. Die Festbetragsgruppenbildung durch den G-BA könnte ihm suggerieren, dass alle Arzneimittel ähnlich seien, was zu einer Einschränkung von Therapiealternativen führen kann.

Nach den Pro Generika vorliegenden Daten ist zu diesem Thema bisher keine klinische Studie durchgeführt worden, die eine ausreichende Basis für die Annahme der Unbedenklichkeit von Therapiewechseln bildet. Solange ein ausreichender evidenzbasierter Nachweis nicht erbracht ist, dass es sicher und effizient ist, bei Patienten die verschiedenen Wirkstoffe gegeneinander einfach oder mehrfach auszutauschen, sollte von einer Zusammenfassung in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 abgesehen werden. [...]

Bewertung:

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

23. Einwand:

Rechtliche Einwände

Mylan

[...] Im Beschluss des Bundessozialgerichts vom 07. Dezember 2011 heißt es unter anderem:

„Die Überprüfung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit hat zwei verschiedene Aspekte, nämlich einen pharmakologischen sowie einen therapeutischen. Vergleichbarkeit bedeutet nicht Austauschbarkeit oder Identität. Bei einer Festbetragsgruppenbildung nach Nr. 2 geht es darum, einen übergreifenden gemeinsamen Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe herzustellen. Der Beigeladene hat die pharmakologisch-therapeutische, insbesondere chemische Vergleichbarkeit von Art und Aufbau der einzelnen Wirkstoffe, ihrer Wirkmechanismen und ihrer Anwendungsgebiete anzustellen (so weitgehend wörtlich BSG, Urt. v. 01.03.2011 - B 1 KR 10/10 R -Rdnr. 48).“

[...]

Im vorliegenden Verfahren hat sich der GBA entsprechend seines Beschlusses vom 10.09.2019 jedoch gar nicht mit der Frage beschäftigt, ob unter pharmakologischen-therapeutischen Gesichtspunkten bestimmte Wirkstoffe von der Gruppenbildung auszuschließen oder in Untergruppen zusammenzufassen sind (vgl. 4. Kapitel, 3. Abschnitt, § 19, Abs. 2, Satz 4 VerfO des G-BA). Dort heißt es nur: „Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.“

[...]

Im Gegensatz zum damaligen BSG Beschluss stellt sich vorliegend die Frage nach weiteren benötigten und heranzuziehenden Unterlagen zum Nachweis singulärer Anwendungsgebiete nicht: Ausweislich aller heranzuziehenden Fachinformationen besitzt Adalimumab, wie bereits ausführlich weiter oben dargelegt, sogar **drei** solcher singulären Anwendungsgebiete im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der geplanten Festbetragsgruppe.

Des Weiteren führt das BSG aus:

„Der Beigeladene (=G-BA) muss im Festbetragsgruppenbildungsverfahren also alle die möglichen Krankheiten, Krankheitskombinationen für alle in Frage kommenden Patientengruppen klären, die nicht als atypischer Einzelfall anzusehen sind.“ [...]

Genau diese Klärung hat der GBA im vorliegenden Fall betreffend Adalimumab aber nicht vorgenommen. Im Gegenteil wurde vorliegend sogar Infliximab, für welches es bereits eine eigene Festbetragsgruppe der Stufe 1 gibt, nicht in die neue zu bildende Festbetragsgruppe einbezogen. Etanercept, für welches es ebenfalls eine eigene Festbetragsgruppe nach Stufe 1 gibt, soll hingegen sehr wohl in die neue Festbetragsgruppe Stufe 2 einbezogen werden. Unstreitig steht dem BGA diesbezüglich ein Ermessensspielraum zu. Wissenschaftlich begründen kann man die Entscheidung hingegen nicht. Aber selbst, wenn Infliximab in die Betrachtung der Anwendungsgebiete einbezogen worden wäre, würde dies das Vorliegen singulärer Anwendungsgebiete nicht ändern. Dadurch findet eine faktische „Beschneidung“ des zugelassenen Anwendungsgebietes von Adalimumab Präparaten statt, die sich

gravierend auf die betroffenen Patienten und deren bedarfsgerechte Versorgung mit medizinisch notwendigen Verordnungsalternativen auswirken werden.

Bewertung:

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens dargelegt, warum er die Bildung der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe für sachgerecht erachtet. So wird ausgeführt, dass alle einbezogenen Wirkstoffe zur Wirkstoffgruppe der Tumornekrosefaktor alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren (ATC-Code L04AB) gehören und den Wirkstoffen ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein ist. Zur therapeutischen Vergleichbarkeit wird auf die arzneimittelrechtliche Zulassung der Wirkstoffe in den Anwendungsgebieten „Axiale Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis, rheumatoide Arthritis“ als gemeinsamem Bezugspunkt abgestellt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt. Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Es wird darauf hingewiesen, dass es der G-BA für den Wirkstoff Infliximab in Ausübung seines Ermessens beim Zuschnitt der Festbetragsgruppen unter Berücksichtigung von Aspekten, die für die Therapie bedeutsam sein können, als sachgerecht ansieht, diesen Wirkstoff in der Festbetragsgruppe der Stufe 1 zu belassen und von der vorliegenden Gruppenbildung unberührt zu lassen. Aus einer Festbetragsgruppenbildung mit den übrigen vier TNF-alpha-Inhibitoren ergeben sich auch unter Berücksichtigung der zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe hingegen keine Einschränkungen von Therapiemöglichkeiten.

Aus den vorgetragenen Einwänden in diesem Stellungnahmeverfahren ergibt sich nichts Anderes (vgl. Bewertung zu den vorangehenden Einwänden).

Auch weisen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab kein singuläres Anwendungsgebiet auf. Ein solches läge vor, wenn es zu einem Fertigarzneimittel innerhalb der Festbetragsgruppe kein weiteres Fertigarzneimittel gibt, dass über dieses singuläre Anwendungsgebiet hinaus ein Anwendungsgebiet mit einem anderen Fertigarzneimittel der Gruppe teilt und dieses insoweit eine Verbindung zum gemeinsamen Anwendungsgebiet herstellt (vgl. 4. Kap. § 24 Abs. 2 VerfO). Ein solcher Fall liegt beim Wirkstoff Adalimumab nicht vor, da bei allen Arzneimitteln mit diesem Wirkstoff entweder auch eine Zulassung für die gemeinsamen Anwendungsgebiete vorliegt oder eine Verbindung zu diesen hergestellt werden kann.

Zu berücksichtigen ist auch, dass unter Einbeziehung der Biosimilars mehrere Arzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfasst sind und sich auch deshalb keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten ergibt.

3.3. Einwände zur therapeutischen Verbesserung

24. Einwand:

Unterschiede in den Nebenwirkungen

Biogen (Pro Generika)

Die geplante Festbetragsgruppe verstößt 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

Gruppenbildung entgegenstehen. Zwischen den einzelnen von der gegenständlichen Festbetragsgruppe betroffenen Wirkstoffen 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.

Allgemein kann man sagen, dass es Unterschiede zwischen den einzelnen TNF- α -Blockern gibt. So ist Adalimumab ein sogenannter TNF- α -Antikörper, während Etanercept ein sogenannter löslicher TNF- α -Rezeptor ist. Im Ergebnis blockieren alle genannten Medikamente das TNF- α . Allerdings ist der zugrundeliegende Mechanismus unterschiedlich. Dies ist der Grund, warum Adalimumab bei dem einen Patienten wirkt und Etanercept nicht, oder umgekehrt. Aus dem unterschiedlichen Wirkmechanismus leiten sich auch die unterschiedlichen möglichen Nebenwirkungen ab, z.B. ein unterschiedlich hohes Tuberkulose-Risiko.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Gabe von TNF- α -Antagonisten sind Infektionen, vor allem bakterielle oder virale Infekte der oberen und unteren Atemwege, Reaktionen an der Injektionsstelle, allergische Reaktionen und die Entwicklung von Autoantikörpern. Auch schwere Infektionen mit zum Teil lebensbedrohlichem oder tödlichem Verlauf wie Sepsis, Tuberkulose und opportunistische Infektionen können aufgrund der supprimierten Infektionsabwehr auftreten. Eine TNF-Inhibitor-Therapie kann auch eine Hepatitis B oder Tuberkulose-Infektion reaktivieren. Etanercept scheint ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil aufzuweisen.

Forscher des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) um Prof. Ger van Zandbergen, Leiter der Abteilung Immunologie, und Dr. Katharina Arens haben sich die Frage gestellt, ob sich TNF- α -blockierende Antikörper in ihrem Einfluss auf die Immunabwehr des Körpers unterscheiden. Dazu haben sie den Einfluss verschiedener TNF- α -Blocker auf die Immunantwort menschlicher Immunzellen gegen Leishmanien untersucht.

Die Reaktion der T-Zellen auf den Parasiten fiel demnach in Gegenwart der verschiedenen Antikörper sehr unterschiedlich aus. Während einige die T-Lymphozytenaktivität deutlich herabsetzten und sich die Parasiten vermehren konnten, fiel dieser Effekt bei anderen geringer aus - die Vermehrung der Leishmanien wurde verhindert. Im nächsten Schritt verglichen die PEI-Wissenschaftler die Molekülstruktur der unterschiedlichen Antikörper. Dabei stellten sie fest: Polyethylenglykol (PEG) machte den kleinen, aber feinen Unterschied aus. Es wird vor allem eingesetzt, um die Halbwertszeit der Antikörper und damit deren Wirkdauer zu verlängern, da es sie vor Abbau schützt. Die Pegylierung reduzierte aber außerdem den hemmenden Effekt der TNF- α -Blocker auf die Immunabwehr gegen Leishmanien.

Das Ergebnis der Studie (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01772/full>) ist eindeutig:

In summary, we demonstrate significant differences between the treatment with Cimzia® and other anti-TNF- α -agents. We show that PEGylation of Remicade® promotes immunostimulation and parasite control, an effect that we prove to be even more pronounced for Cimzia®. Our data indicate PEG-mediated complement activation to maintain T-cell activation, effector function, and parasite killing in hMDMs in the absence of sTNF α .

Daneben haben Patienten mit rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes (SLE) ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Es ist deshalb zu beachten, dass insbesondere unter Adalimumab eine Hyperlipidämie auftreten kann. Wir verweisen hierzu auf die Veröffentlichung von Prof. Seitz, Uni Bern:

https://www.rosenfluh.ch/media/congressselection/2014/03/Auch_Komorbiditaten_bestimmen_die_Wahl_der_Biologika.pdf

Sein Fazit: „Kein Einsatz von TNF-Blockern mit Ausnahme von Etanercept bei Herzinsuffizienz.“

Die aufgeführten Beispiele zeigen, dass auch beim Nebenwirkungsprofil gravierende therapeutisch relevante Unterschiede zwischen den in die vorgeschlagene Festbetragsgruppe TNF- α -Inhibitoren eingeschlossenen Wirkstoffen bestehen und einer Eingruppierung in eine FB-Jumbogruppe entgegenstehen.

Dazu möchten Biogen auch auf den IQWiG-Abschlussberichts zur Nutzenbewertung von Biologika bei rheumatoider Arthritis (RA; A16-70) hinsichtlich der geplanten Festbetragsgruppenbildung, Stufe 2, zu den TNF-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept, Certolizumab und Golimumab eingehen:

Ein vom IQWiG bestätigter Vorteil (höherer Nutzen oder geringerer Schaden) ist entsprechend einer therapeutischen Verbesserung in dem gemeinsamen Anwendungsgebiet RA zu werten:

- Es zeigen sich für Adalimumab, Etanercept und Golimumab klare Vorteile gegenüber Certolizumab [...].
- Golimumab sollte aufgrund einer therapeutischen Verbesserung gegenüber Certolizumab bei einer Teilpopulation der RA (Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen; Teilfragestellung 4) aus dieser Gruppe ausgeschlossen werden.
- Die Vorteile der Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept gegenüber Certolizumab bei zwei wichtigen Teilpopulation der RA (Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung; Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen; Teilfragestellungen 1 und 4) können für die Therapie bedeutsam sein. Diese Vorteile sprechen gegen die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe. Es wird, entsprechend der Einschätzung des GBA zu Infliximab, als sachgerecht angesehen, die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept unter Berücksichtigung dieser Aspekte, die für die Therapie bedeutsam sein können, von der intendierten Gruppenbildung unberührt zu lassen. [Tab]

Bewertung:

Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung kann gemäß § 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V nur für patentgeschützte Wirkstoffe erfolgen. Dies trifft auf die Wirkstoffe Etanercept und Adalimumab bereits nicht zu, insofern kann für sie keine therapeutische Verbesserung geltend gemacht werden.

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung unter Berücksichtigung der Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten.

Hinsichtlich des Auftretens von Infektionen sind in den Fachinformationen der vier einbezogenen Wirkstoffe abhängig von der Art der Infektion Angaben in der Spanne von „sehr häufig“ bis „selten“ bzw. „Häufigkeit nicht bekannt“ zu finden. Auch finden sich in allen Fachinformationen entsprechende Warnhinweise und Gegenanzeigen. Ein therapierelevanter Vorteil für einen der Wirkstoffe lässt sich daraus insofern nicht ableiten. Bei der zitierten Studie van Zandbergen et al. 2018 handelt es sich um eine in-vitro-Studie, welche zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung nicht geeignet ist.

Im Abschlussbericht des IQWiG (A16-70) ergab sich bezogen auf die Kombinationstherapie mit Methotrexat nach Methotrexat-Versagen nur für Certolizumab Pegol gegenüber allen Biologika ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für ein oder mehrere der folgenden drei Endpunkte: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Infektionen, schwerwiegende Infektionen. Ein Nachweis für eine therapeutische Verbesserung für Golimumab hinsichtlich des Auftretens von Infektionen lässt sich aus diesem Ergebnis nicht ableiten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG, dass zwischen den TNF-alpha-Inhibitoren keine wesentlichen Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten bestehen. Jedenfalls ergeben sich keine Belege für therapierelevante Unterschiede, die eine Ausgruppierung eines der vier Wirkstoffe aus der vorliegenden Festbetragsgruppen rechtfertigen würden.

Zum möglichen Auftreten von Infektionen, zur Immunabwehr gegenüber Parasiten und einem Einsatz bei Herzinsuffizienz siehe auch Bewertung zu den Einwänden 5, 11 und 18.

25. Einwand:

Geringere Antikörperbildung

MSD

Golimumab bedeutet für Patienten eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35a Abs. 1b SGB V, da die Antikörperbildung gegen den Wirkstoff für einige Patientengruppen erheblich geringer ist als beispielsweise bei Adalimumab. Unter einer Golimumab-Therapie trat, wie bereits erwähnt, eine Antikörperbildung nur bei 5% der Patienten mit pJIA auf, unter einer Adalimumab-Therapie hingegen lag die Antikörperbildung bei 15%⁶². Auch in weiteren Anwendungsgebieten wie RA und SpA zeigt eine Golimumab-Therapie mit etwa 4% eine deutlich geringere Antikörperbildungsrate als eine Adalimumab-Therapie mit 14%⁶³. Diese Verbesserung ist für die Therapie bedeutsam, da ein Patient, der Anti-Arzneimittel-Antikörper ausgebildet hat, in vielen Fällen mit dem jeweiligen Wirkstoff nicht mehr wirksam behandelt werden kann und auf einen anderen Wirkstoff umgestellt werden muss. Golimumab ist somit für diese Patientengruppe den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen und stellt folglich eine therapeutische Verbesserung im Sinne von § 35 Abs. 1b Satz 3 SGB V dar.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 4.

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung unter Berücksichtigung der Fachinformation sowie unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten. Ein solcher Nachweis liegt für den Wirkstoff Golimumab nicht vor.

Den Ausführungen in den EPARs und Fachinformationen ist zu entnehmen, dass bei allen Wirkstoffen bei einem Teil der Patientinnen und Patienten Antikörper gegen den jeweiligen Wirkstoff gebildet werden und mit einer verminderten Wirksamkeit verbunden sein können, aber auch nicht in allen Fällen wie bei Golimumab ein eindeutiger Zusammenhang gezeigt werden konnte. Mit der Kombination mit MTX lässt sich die Antikörperbildung verringern. Die zitierte Publikation Thomas et al, 2015 steht dem ebenfalls nicht entgegen.

Es liegt in der Entscheidung der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes, im individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen bzw. eine Änderung oder Anpassung der Therapie vorzunehmen. Aus dem möglichen Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern kann

62 European Medicines Agency. Simponi: EPAR – Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_de.pdf, S. 23; Humira: EPAR – Product Information, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_de.pdf, S. 41

63 S. Thomas, N. Borazan, N. Barroso, L. et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs* 2015, 29:241–258, <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0134-5>

insofern nicht per se ein therapeutischer Vorteil für einen der Wirkstoffe abgeleitet werden, der einer Einbeziehung in die vorliegende Festbetragsgruppe entgegensteht.

26. Einwand:

Lebensqualität

MSD

Golimumab stellt weiterhin eine therapeutische Verbesserung im Sinne von § 35 Abs. 1b SGB V dar, da es einen therapie-relevant höheren Nutzen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten hat. Für Golimumab wurden in mehreren interventionellen Studien sowie Beobachtungsstudien die Lebensqualität der Patienten mittels verschiedener generischer und krankheitsspezifischer Fragebögen erhoben.[...]

Die GO-REVEAL Studie ist eine randomisierte, doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie, die eine Golimumab-Therapie bei Psoriasis-Arthritis (PsA) Patienten mit Placebo vergleicht. Nach 24 Wochen zeigten die mit Golimumab behandelten Patienten signifikante Verbesserungen in den Parametern der Lebensqualität HAQ-DI (0,36) und SF-36 (PCS 7,83, MCS 3,84) verglichen mit Placebo (-0,01, 0,67, -0,60)⁶⁴.

In der GO- RAISE Studie, einer randomisierten, doppel-verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie werden eine Golimumab-Therapie mit einer Placebo-Gabe bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (AS) verglichen und auch hier zeigten die Patienten nach 24 Wochen Behandlung eine Verbesserung in dem Score des Lebensqualitätsfragebogen SF-36 (PCS 9,4, MCS 4,0) gegenüber einer Placebo-Gabe (2,8, 0,7)⁶⁵.

Eine weitere randomisierte, doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie (GO-FORWARD) vergleicht bei RA-Patienten die subkutane Applikation von Gol+MTX mit einer Placebo+MTX-Gabe. Nach 24 Wochen zeigten die Patienten unter Golimumab eine Verbesserung in den Scores der Lebensqualitätsfragebögen HAQ-DI (0,46), SF36 (PCS 7,65, MCS 3,07) sowie dem FACIT (7,23) verglichen mit MTX (0,13, 2,54, 0,75, 2,16)⁶⁶.

Eine weitere Interventionsstudie ist die offene, einarmige Phase-4-Studie GO-COLITIS, die den Einfluss einer Golimumab-Therapie unter anderem auf die Lebensqualität von Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht. Hier zeigten die Patienten nach 54 Wochen Behandlungszeit eine deutliche Verbesserung in den Fragebögen IBDQ (66,8) sowie dem EQ-5d (27,8)⁶⁷.

Des Weiteren wurden mehrere prospektive Beobachtungsstudien durchgeführt. So beobachtet etwa die GO-NICE Studie den Einfluss einer Golimumab-Therapie auf die Lebensqualität von Patienten mit RA, AS und PsA. Eine Auswertung nach 24 Monaten zeigte eine Verbesserung in den Lebensqualitätsfragebögen EQ-5D (RA 12,4, PsA, 15,9, AS 19,7), FFbH (RA 7,4, PsA7,8, AS 9,5) sowie dem FACIT (RA 5,9, PsA 5,9, AS 8,0). Die GO-ART Studie ist eine weitere prospektive Beobachtungsstudie, die den Einfluss einer Golimumab-Therapie auf Patienten mit RA, PsA und AS untersucht. In den hier erhobenen

64 A. Kavanaugh, I. B. McInnes, G. G. Krueger et al. Patient-Reported Outcomes and the Association with Clinical Response in Patients with Active Psoriatic Arthritis Treated with Golimumab: Findings Through 2 Years of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care & Research* 2013, Vol. 65, No. 10, 1666–1673 DOI 10.1002/acr.22044

65 D. van der Heijde, A. Deodhar, J. Braun et al. The Effect of Golimumab Therapy on Disease Activity and Health-related Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis: 2-year Results of the GO-RAISE Trial. *The Journal of Rheumatology* 2014, 41, 1095-1103 <http://www.jrheum.org/content/41/6/1095>

66 M. c. Genovese, C. Han, E C. Keystone et al. Effect of Golimumab on Patient-reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: Results from the GO-FORWARD Study. *The Journal of Rheumatology*, 2012, 39, 1185-1191, <http://www.jrheum.org/content/39/6/1185>

67 C. S.J. Probert, S. Sebastian, D. R. Gaya et al. Golimumab induction and maintenance for moderate to severe ulcerative colitis: results from GO-COLITIS (Golimumab: a Phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative Colitis). *BMJ Open Gastro* 2018, 5, e000212. DOI:10.1136/bmjgast-2018-000212

krankheitsspezifischen Fragebögen zeigte sich nach 24 Monaten Beobachtungszeit ebenfalls eine Verbesserung (RAQoL -4,6; NAPPAQoL: -9,3; ASQoL: -4,8)^{68 69}.

Da vergleichbare Lebensqualitätsvorteile für die anderen Wirkstoffe der geplanten Festbetragsgruppe nicht in diesem Umfang belegt sind, stellt Golimumab eine therapeutische Verbesserung im Sinne von § 35 Abs. 1b Satz 3 SGB V dar.

Bewertung:

Gemäß § 35 Abs. 1b SGB V liegt eine therapeutische Verbesserung vor, wenn ein Arzneimittel einen therapielevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt auf Grund der Fachinformation und durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.

Placebo-kontrollierte oder einarmige Studien sind daher für den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung nicht geeignet, da kein Vergleich gegenüber einem anderen Wirkstoff der Festbetragsgruppe möglich ist. Beobachtungsstudien sind für die Bewertung der vorliegenden Fragestellung nicht ausreichend valide.

Im Abschlussbericht des IQWiG zu biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln bei der rheumatoiden Arthritis konnten keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den TNF-alpha-Inhibitoren untereinander gezeigt werden.

27. Einwand:

Vorteile von Certolizumab Pegol in der Schwangerschaft und Stillzeit

UCB

Die Einbeziehung des Wirkstoffs Certolizumab Pegol in die Festbetragsgruppe der TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 stellt einen Verstoß gegen § 35 Abs. 1 Satz 6 SGB V dar, da es sich bei Certolizumab Pegol um einen patentgeschützten Wirkstoff handelt, dessen Wirkungsweise eine therapeutische Verbesserung bedeutet, und er demzufolge von der Bildung der Festbetragsgruppe gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V zwingend auszunehmen ist: [...]

Denn bei Certolizumab Pegol liegt ein therapierelevanter höherer Nutzen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln der Wirkstoffgruppe vor, weil er mit geringeren Risiken in der Schwangerschaft verbunden ist und während der Stillzeit nicht kontraindiziert ist. Dies führt dazu, dass er als zweckmäßige Therapie für diese Patientengruppe (schwängere und stillende Frauen) den anderen Arzneimitteln der Wirkstoffgruppe regelhaft vorzuziehen ist.[...]

68 K. Krüger, S. Remstedt, A. Thiele, I. Klaudius. Golimumab verbessert die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität sowie die Lebensqualität bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA), Ankylosierender Spondylitis (AS) und Psoriasis Arthritis (PsA): Finale Analyse einer nicht-interventionellen Studie in Deutschland. 27. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2019, Dresden, Posterpräsentation

69 K. Krüger, G.R. Burmester, S. Wassenberg et al. Patient-reported outcomes with golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: non-interventional study GO-NICE in Germany. *Rheumatology International*, 2019, 39, 131–140

Ausweislich der Fachinformation zu Certolizumab Pegol konnte für dieses Arzneimittel eine Vermutung für eine deutlich geringere Plazentagängigkeit festgestellt werden, die sich in Folge der Unterschiede in der biologischen Struktur der TNF-alpha-Inhibitoren ergibt. Certolizumab Pegol zeigt als einziges Fc-freies Anti-TNF-alpha nur einen niedrigen oder vernachlässigbaren Plazentatransfer, da der aktive Antikörpertransfer zum Fötus durch eine Bindung des Fc-Teils eines Antikörpers an den FcRn-Rezeptor erfolgt.⁷⁰ Dies hat – wie in einer klinischen Studie gezeigt wurde – zur Folge, dass kein bis weniger als 0,1 % Plazentatransfer von Certolizumab Pegol von der Mutter zum Kind stattfindet.⁷¹ [...]

Zum anderen zeigen Daten von mehr als 500 prospektiv gesammelten Schwangerschaften, in denen Certolizumab Pegol angewendet worden ist und deren Schwangerschaftsausgang bekannt war, dass Certolizumab Pegol keine Fehlbildungen bewirkt (vgl. Fachinformation Cimzia®, 6/2019).

Auch konnte in einer weiteren klinischen Studie nur ein minimaler Transfer (weniger als 0,2 %) von Certolizumab Pegol in die Muttermilch festgestellt werden, so dass keine Kontraindikation für die Gabe von Certolizumab Pegol während der Stillzeit besteht.⁷² [...]

Bewertung:

Zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Bewertung zu Einwand 15.

Der Fachinformation zu Cimzia (Stand 6/2019) ist zu entnehmen, dass Certolizumab während der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn dies klinisch notwendig ist. Ähnliche Vorsichtsmaßnahmen sind auch für die anderen TNF-alpha-Inhibitoren festgelegt. Während der Stillzeit kann Certolizumab angewendet werden. Dies trifft jedoch auch für Adalimumab zu (Fachinformation Humira, Stand 11/2019).

Insgesamt liegt kein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung für Certolizumab Pegol vor.

28. Einwand:

Certolizumab Pegol hat keine Auswirkungen auf männliche Fertilität

UCB

Darüber hinaus stellt Certolizumab Pegol eine therapeutische Verbesserung dar, weil allein bei diesem TNF-alpha-Inhibitor in einer klinischen Studie gezeigt werden konnte, dass dieser Wirkstoff keine negativen Auswirkungen auf die männliche Fertilität besitzt. Ausweislich der Fachinformationen der verschiedenen Wirkstoffe wurden die Auswirkungen auf die männliche Fertilität allein bei Certolizumab Pegol in einer klinischen Studie untersucht.[...]

Bewertung:

In den Fachinformationen finden sich folgende Angaben:

Adalimumab:

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor. (Fachinformation Humira, Stand 11/2019)

Certolizumab-Pegol:

70 Pasut G. BioDrugs 2014;28 (Beibl. 1): S.15-S23; Roopenian D, et al. Nat Rev Immunol 2007;7: S.715–725

71 Mariette X, et al. Ann Rheum Dis 2018;77(2):228–233

72 Fachinformation Cimzia® Juni 2019; Clowse M, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1890–1896

In einer klinischen Studie an 20 gesunden männlichen Probanden wurden keine Wirkungen der Certolizumab Pegol-Behandlung auf die Parameter der Spermienqualität im Vergleich zu Placebo beobachtet. (Fachinformation Cimzia, Stand 6/2019)

Etanercept:

Präklinische Daten zur peri- und postnatalen Toxizität von Etanercept sowie zum Einfluss von Etanercept auf die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit liegen nicht vor. (Fachinformation Enbrel, Stand 11/2019)

Golimumab:

Eine Fertilitätsstudie bei Mäusen, in der ein analoger Antikörper angewendet wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNF-alpha selektiv hemmt, zeigte keine relevanten Wirkungen bezüglich der Fertilität (Fachinformation Simponi, Stand 4/2019)

Insgesamt ergibt sich aus diesen Angaben keine therapeutische Verbesserung für Certolizumab Pegol dahingehend, dass der Wirkstoff aufgrund eines therapie relevant höheren Nutzens als zweckmäßige Vergleichstherapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.

Es liegt in der Entscheidung der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes, im individuellen Fall ein geeignetes Präparat zu verordnen.

3.4. Einwände zur Berechnung der Vergleichsgrößen

29. Einwand:

Vergleichsgrößenmethode und Ermittlung der Therapieintervalle über unterschiedliche Anwendungsgebiete

Abbvie

Grundsätzlich ist die Berechnung der Vergleichsgrößen bei Wirkstoffen mit derart vielen Indikationsgebieten zu hinterfragen, da sie doch eine Vergleichbarkeit der Wirkstoffe suggeriert, die ausschließlich auf einem stilisierten Algorithmus basiert und mit der tatsächlichen Verordnung schwerlich vergleichbar ist.

Aber auch bezogen auf die Bestimmung der Vergleichsgrößen ergeben sich Abweichungen bzw. Inkonsistenzen, die für uns a priori nicht ersichtlich sind. Beispielhaft seien hier die Indikationsgebiete von Adalimumab enumerativ aufgelistet sowie deren zulassungsgemäße Dosierung in der Erhaltungstherapie:

Rheumatoide Arthritis, Juvenile Idiopathische Arthritis (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Enthesitis assoziierte Arthritis), Axiale Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), Psoriasis Arthritis, Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, Hidradenitis Suppurativa (ggf. ebenfalls bei Jugendlichen), Morbus Crohn, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen, Colitis ulcerosa, Uveitis und Uveitis bei Kindern und Jugendlichen.

Zur Berechnung der Therapieintervalle werden jedoch nicht alle oben genannten Anwendungsgebiete aufgeführt (siehe hierzu die „Tabelle: Ermittlung des Therapieintervalls“

der Tragende Gründe). Die Übersicht der Anwendungsgebiete ist entsprechend ebenfalls unvollständig. Ein vergleichbares Bild ergibt sich für die anderen Wirkstoffe.

Zudem sind alternative Dosierungsschemata nicht gleichermaßen über alle Wirkstoffe aufgenommen. So fehlt etwa bei Certolizumab Pegol die alternative Erhaltungsdosis und findet keinen Eingang in die Berechnung der Therapieintervallberechnungen. Bei Adalimumab und Etanercept ist es (zumindest teilweise) aufgenommen.

Fresenius Kabi, Pro Generika

Der G-BA wendet, laut Anhörungsunterlagen, zur Ermittlung der Vergleichsgrößen eine Methode an, die nicht plausibel ist und der aktuellen Rechtsprechung nicht entspricht. Es werden zur Ermittlung der Vergleichsgröße unterschiedliche Anwendungsgebiete, unterschiedliche Applikationsfrequenzen und unterschiedliche Dosierungen von Wirkstoffen in der gleichen Festbetragsgruppe vermengt. Dieses Vorgehen halten wir für besonders kritisch.[...]

Eine nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße ist möglicherweise nicht mehr sachgerecht, wenn nicht deckungsgleiche Anwendungsgebiete mit einem wesentlich anderen Dosisspektrum erhebliche Verzerrungen hervorrufen und sie aufgrund des Fehlens einleuchtender Sachgründe mit einer am Gerechtigkeitsgedanken orientierten Betrachtungsweise nicht mehr vereinbar ist. So lautet dem Urteil nach die Einschätzung des Bundessozialgerichts (BSG). (BSG Urteil vom 17.09.2013, Az.: B 1 KR 54/12 R).

Nach Auffassung von Fresenius Kabi liegt eine solche Fallgestaltung hier vor, die vorgesehene Vergleichsgröße sind nicht sachgerecht. In den nicht deckungsgleichen Anwendungsgebieten unterscheidet sich den Fachinformationen zu Folge das Dosisspektrum so wesentlich von dem der gemeinsamen Anwendungsgebiete. Ausgehend von den Unterschieden der einbezogenen Wirkstoffe erweist sich die nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße mit einer am Gerechtigkeitsgedanken orientierten Betrachtungsweise als nicht vereinbar.

Ebenso ist unserer Auffassung nach dem Vergleich der Therapieintervalle und therapiefreien Tagen mit Spannen von 7,0 bis 28,9 durchschnittliche Therapieintervalle und 5,5 bis 29,9 durchschnittliche therapiefreie Tage nicht vergleichbar und somit nicht tragbar für eine fundierte Betrachtungsweise.

Bewertung:

Die Ermittlung der Vergleichsgrößen für Festbetragsgruppen nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V erfolgt gemäß Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO). Dass die Methodik der verordnungsgewichteten Wirkstärke mit dem Zweck des § 35 Absatz 1 Satz 8 i. V. m. Absatz 3 SGB V in Einklang steht und im Grundsatz auch zur Vergleichsgrößenbestimmung geeignet ist, wurde vom Bundessozialgericht (BSG) bereits in seinen Entscheidungen vom 01.03.2011 (Az.: B 1 KR 7/10 R; B 1 KR 10/10 R und B 1 KR 13/10 R) sowie in der Entscheidung vom 17.09.2013 (Az.: B 1 KR 54/12 R) bestätigt. Durch die Verordnungsgewichtung werden bei der Vergleichsgrößenermittlung alle ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen berücksichtigt.

Die Vergleichsgrößen der Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ wurden gemäß § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO als Vergleichsgröße für Wirkstoffe mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Intervallen, unterschiedlichen Behandlungszeiten und unterschiedlicher Anzahl therapiefreier Tage gebildet. Bei der Ermittlung der intervallbezogenen Vergleichsgrößen entsprechend § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO finden die jeweiligen Anwendungen in der Dauertherapie

Berücksichtigung. Hierbei wurden alle zugelassenen Anwendungsgebiete je Wirkstoff berücksichtigt. Unter dem Anwendungsgebiet „juvenile idiopathische Arthritis“ wurden die Subtypen "polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (Polyarthritis)", "Oligoarthritis", "enthesitis-assoziierte Arthritis" und "Psoriasis-Arthritis bei Kindern und Jugendlichen" zusammengefasst. Das Anwendungsgebiet "Axiale Spondyloarthritis" umfasst die "Ankylosierende Spondylitis (AS), Morbus Bechterew" und "Axiale Spondyloarthritis ohne Nachweis einer AS". Das Anwendungsgebiet "Plaque-Psoriasis" wurde dem Anwendungsgebiet "Psoriasis" zugeordnet. Bei der Bestimmung des wirkstoffbezogenen Therapieintervalls wurde bei dem Wirkstoff Certolizumab pegol die alternative Erhaltungsdosis von 400 mg alle 4 Wochen nicht berücksichtigt. Sie ist nur mit Verabreichung von 2 Fertigspritzen bzw. Fertigsprays mit der Einzelwirkstärke 200 mg möglich, da es im Markt keine 400 mg Einzelwirkstärke gibt. Es handelt sich daher lediglich um eine Verdopplung der Dosierung von 200 mg und des 14-täglichen Therapieintervalls.

Dem BSG zu Folge kann eine nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße möglicherweise dann nicht mehr sachgerecht sein, wenn die Anwendungsgebiete der in einer Festbetragsgruppe erfassten Arzneimittel nicht deckungsgleich sind, für die unterschiedlichen Anwendungsgebiete die Therapie mit unterschiedlichen Wirkstärken erforderlich ist und die betroffenen Arzneimittel im erheblichen Umfang in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten verordnet werden (vgl. BSG, Urteil vom 17.09.2013, Az.: B1 KR 54/12 R, Rn. 59). Eine solche Fallgestaltung liegt hier nicht vor. Zur Behandlung der weiteren Anwendungsgebiete in den nicht deckungsgleichen Anwendungsgebieten sind zur Therapie dieselben Wirkstärken vorgesehen wie für die gemeinsamen Anwendungsgebiete. In den nicht deckungsgleichen Anwendungsgebieten unterscheiden sich den Fachinformationen zu Folge die anzuwendenden Wirkstärken nicht bzw. nicht wesentlich von denen der gemeinsamen Anwendungsgebiete.

30. Einwand:

Therapieintervalle für Adalimumab

BAH

Bei der Berechnung der Therapieintervalle von Adalimumab können die in den Tragenden Gründen gemachten Angaben (S. 11 und 12) nicht nachvollzogen werden. Es wird bei allen Indikationen ein Therapieintervall von 14 Tagen und bei Hidradenitis suppurativa/Acne inversa zusätzlich von 7 Tagen angegeben. Die Analyse der Fachinformationen der typischen Stärke von 40 mg zeigt jedoch, dass bei allen Indikationen erwachsener Patienten außer Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis und Uveitis in der Daueranwendung auch ein Therapieintervall von einer Woche möglich ist. Insgesamt ist bei 5 von 9 Erwachsenen-Indikationen und bei 2 von 6 für die pädiatrische Population relevanten Indikationen eine wöchentliche Gabe ebenfalls indiziert. Eine beispielhafte Formulierung lautet: „*Einige der Patienten, die ausschließlich mit ... behandelt werden und nur unzureichend auf ... 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosierung auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.*“ (Unterstreichung durch den Autor; siehe auch Abbildung unten). Die Formulierung stellt eine unbestimmte, nur durch den Nichterfolg eines bestimmten Therapieschemas charakterisierte Patientengruppe dar. Sie darf daher nicht per se ignoriert werden, da es sich sicherlich nicht um einen atypischen Sonderfall handelt. Die Berechnung des Therapieintervalls und damit letztlich der Vergleichsgröße ist somit fehlerhaft. [Tab.]

Mylan

[...] Bei der Therapie der Akne inversa muss Adalimumab laut Fachinformation in der Initialtherapie einmal alle zwei Wochen, anschließend in der Dauertherapie einmal jede Woche angewendet werden. Dieser Unterschied in den Therapieintervallen zwischen Initial- und Dauertherapie wird für die Akne inversa bei der Berechnung der Vergleichsgröße berücksichtigt. Auch bei der Therapie der Psoriasis und der Uveitis unterscheiden sich die Therapieintervalle der Initial- und Dauertherapie. In beiden Indikationsbereichen erfolgen die beiden ersten Anwendungen im Abstand von einer Woche. Die weiteren Anwendungen erfolgen im Abstand von zwei Wochen. [...]

Die unterschiedlichen Therapieintervalle der Initial- und Dauertherapie für die Psoriasis und Uveitis werden aber bei der Vergleichsgrößenberechnung nicht berücksichtigt. Aus den Unterlagen geht auch keine Begründung für die abweichende Ermittlung der Therapieintervalle für diese beiden Indikationen hervor. Daher müssen bei der Ermittlung der Therapieintervalle für die Psoriasis und Uveitis zusätzlich die Therapieabstände der beiden ersten Anwendungen berücksichtigt werden, d. h. für beide Anwendungsgebiete ein Therapieintervall mit 7 Tagen, bestehend aus einem Therapietag und sechs therapiefreien Tagen. Für das durchschnittliche Therapieintervall ergibt sich dann ein Wert von 12,3 Tagen. Die durchschnittliche therapiefreie Zeit liegt bei 11,3 Tagen. Als Vergleichsgröße für Adalimumab erhält man dann einen Wert von 233: $VG_{(Adalimumab)} = 214 \times 12,3/11,3 = 233$.

Bewertung:

Bei der Ermittlung der intervallbezogenen Vergleichsgrößen entsprechend § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO finden die jeweiligen Anwendungen in der Dauertherapie Berücksichtigung. Dabei wird Bezug auf die entsprechenden Fachinformationen genommen. Um den jeweiligen Regelfall abzubilden, bleiben weitere Dosierungsschemata wie das Auftitrieren, einschleichende Dosierungen oder Dosierungen, die nur bei Wirkverlust oder unzureichendem Ansprechen eingesetzt werden, unberücksichtigt.

31. Einwand:

Berechnung der Vergleichsgröße für Adalimumab

Mylan

Die Vergleichsgröße für Adalimumab muss ohne Berücksichtigung der Pharmazentralnummern der speziell für Kinder zugelassenen Arzneimittel (9393366, 9928979, 10418120, 14338754, 13902709, 15317783, 14411617, 14299497 und 15396251) neu berechnet werden. Die Gesamtzahl der Adalimumab-Verordnungen verringert sich somit um den Anteil der Verordnungen mit einer Gesamtwirkstärke von 40mg. Dadurch verändern sich die Verordnungsanteile und die gewichteten Gesamtwirkstärken der verbleibenden Gesamtwirkstärken. Eine wesentliche Veränderung ergibt sich dadurch beim Verordnungsanteil der Arzneimittel mit einer Gesamtwirkstärke von 240mg. Der Gewichtungswert steigt von 84 auf 85 und in der Folge die gewichtete Gesamtwirkstärke von 20160 auf 20400. Dadurch erhöht sich die Summe der gewichteten Gesamtwirkstärken um 200 Einheiten auf einen Wert von 21780. Die Summe der Gewichtungswerte bleibt unverändert. Letztendlich erhält man durch Neuberechnung ohne die unter a.) genannten Pharmazentralnummern für die vorläufige Vergleichsgröße einen Wert von 214.

Pro Generika

Ergänzend erlauben wir uns anzumerken, dass die Einbeziehung der Kinderformen von Adalimumab zu Verzerrungen in der Vergleichsgrößenberechnung für diesen Wirkstoff führt, die in ihren Auswirkungen die FB-Bestimmung alle Wirkstoffe betreffen würde.

Bewertung:

Die Vergleichsgröße für Adalimumab wurde korrekt berechnet. Zur Einbeziehung der für Kinder zugelassenen Arzneimittel vgl. Bewertung zu Einwand 13.

32. Einwand:

Therapieintervalle für Certolizumab

MSD

Der G-BA führt in der Tabelle „Ermittlung der Therapieintervalle“ alle Indikationsbereiche mit Therapieintervallen auf. Dabei ist jedoch bei dem Wirkstoff Certolizumab pegol in der Indikation der axialen Spondyloarthritis nur ein Therapieintervall von 14 Tagen berechnet worden, obwohl nach Angaben zur Anwendung aus der Fachinformation auch ein Therapieintervall von 28 Tagen für diese Indikation möglich ist. Da der G-BA eine solche „oder-Formulierung“ auch bei Adalimumab in der Indikation „Hidradenitis suppurativa (acne inversa)“ berücksichtigt hat (Therapieintervall von 14 und 7 Tagen) muss dies folgerichtig auch bei Certolizumab pegol erfolgen.

Bewertung:

Die alternative Erhaltungsdosis bei Certolizumab pegol von 400 mg alle 4 Wochen ist nur mit Verabreichung von 2 Fertigspritzen bzw. Fertigpens mit der Einzelwirkstärke 200 mg möglich, da es im Markt keine 400 mg Einzelwirkstärke gibt. Es handelt sich daher lediglich um eine Verdopplung der Dosis von 200 mg und des Therapieintervalls. Die Vergleichsgröße für Adalimumab wurde korrekt berechnet. Zur Einbeziehung der für Kinder zugelassenen Arzneimittel vgl. Bewertung zu Einwand 13. Eine Berücksichtigung als alternative-Erhaltungsdosis wäre somit nicht sachgerecht.

33. Einwand:

Unsachgemäße Bestimmung der vorläufigen Vergleichsgröße für Certolizumab Pegol

UCB

Die Bestimmung der vorläufigen Vergleichsgröße erfolgt gemäß § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA durch Addition der gewichteten Gesamtwirkstärken und anschließende Division durch die Summe der Gewichtungswerte des Wirkstoffs. Der G-BA hat dementsprechend die Summe der gewichteten Wirkstärken mithilfe der unterschiedlichen verfügbaren Packungsgrößen und ihrem Verordnungsanteil ermittelt. Dies führt zu dem Ergebnis, dass für Certolizumab Pegol **zwei Wirkstärken** (400 mg und 1200 mg) festgelegt werden, obwohl es in therapeutischer Hinsicht nach der Fachinformation **nur eine Wirkstärke von 200 mg** gibt. Die vom G-BA genannten Werte der „Wirkstärken“ ergeben sich aus den von UCB Pharma als Hersteller des Arzneimittels Cimzia® mit dem Wirkstoff Certolizumab Pegol zur Verfügung gestellten Packungsgrößen (2-Stück-Packung (2 x 200 mg) und 3x2 Stück-Packung (6 x 200 mg)).

Während diese Vorgehensweise zur Bestimmung der Gesamtmenge des abgegebenen Wirkstoffs unter Berücksichtigung des Verordnungsanteils noch nachvollziehbar erscheint, ist sie jedoch **für die Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße unsachgemäß:**

- Es werden unrichtigerweise nur die über die Packungsgrößen ermittelten Gesamtwirkstärken berücksichtigt, nicht hingegen die je Therapieintervall erforderlichen Wirkstoffmengen und damit die Reichweite einer Packung.
- Die Berechnung des G-BA weist für Certolizumab Pegol für die Wirkstärke vom 400 mg einen Verordnungsanteil von 15,5 %, und bei 1200 mg einen Verordnungsanteil von 84,5 % aus. Dies führt zu einer vorläufigen

Vergleichsgröße von 1073. Hätte UCB Pharma die Großpackung mit 6 Spritzen á 200 mg (1200 mg) nicht im Markt, sondern nur die kleine Packung 2 Spritzen á 200 mg, ergäbe sich für die gewichtete Gesamtwirkstärke bei einem Verordnungsanteil von 100 % (entspricht einem Gewichtungswert von 100) ein Wert von 40.000 (400 x 100) und somit eine vorläufige Vergleichsgröße von 400 (40.000 [Summe der gewichteten Wirkstärken] / 100 [Summe der Gewichtungswerte]) statt von 1.073.

Diese Berechnungsweise führt zu offensichtlichen „Verzerrungen“ im Vergleich zwischen den verschiedenen Wirkstoffen und zu dem Schluss: Je weniger Wirkstoff in einer Packung (also je geringer die Gesamtwirkstärke), desto geringer die Vergleichsgröße.

Bewertung:

Die Vergleichsgrößen der Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ wurden gemäß § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo als Vergleichsgröße für Wirkstoffe mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Intervallen, unterschiedlichen Behandlungszeiten und unterschiedlicher Anzahl therapiefreier Tage gebildet. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenkriterien erfüllen. Der G-BA setzt bei der Vergleichsgrößenberechnung voraus, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken und Therapieschemata zugelassen haben. Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Gesamtwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungsanteilen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten. Diese Vorgehensweise gewährleistet eine Gleichbehandlung sämtlicher Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe und ist somit nachvollziehbar und willkürfrei. Da bei den hier betroffenen Therapieformen die Packungsgröße allein nicht im ausreichenden Maß die Reichweite einer Packung im Rahmen der Intervalltherapie abbildet, werden spezifische Ausprägungen des Therapieintervalls bei der Vergleichsgrößenermittlung einbezogen, die über die Ordnungsgewichtung nicht hinreichend abgedeckt werden können.

34. Einwand:

Falsche Gewichtung der therapiefreien Tage und Therapieintervalle

UCB

Bei Ermittlung der therapiefreien Tage durch den G-BA wurde die Versorgungsrealität außer Acht gelassen. Denn die vom G-BA vorgenommene Ermittlung auf Grundlage des in der Fachinformation genannten Therapieschemas legt zwar die insgesamt verordnete Menge der Wirkstoffe zugrunde, lässt **aber die tatsächlichen Verordnungszyklen je Patient unbeachtet**. Zudem bleiben der tatsächliche Therapiebeginn und eine Initialtherapie, die über einen kurzen Zeitraum zu einer erhöhten Wirkstoffgabe führt, unberücksichtigt:

- Im Rahmen einer repräsentativen Auswertung durch die Gesundheitsforen Leipzig (https://www.gesundheitsforen.net/portal/media/gesundheitsforen/analytik/Informationen_zur_DADB.pdf) zeigt sich, dass der Ansatz zur Berechnung der therapiefreien Tage die Realität ungenügend abbildet. Betrachtet man beispielsweise die Indikation Rheumatoide Arthritis so wird deutlich, dass in den realen Versorgungsdaten die Dosierung von Certolizumab Pegol unterhalb der theoretischen Größe liegt, wohingegen diese bei Golimumab überstiegen wird.[...]

- Im Vergleich zu anderen Substanzen scheint in der realen Anwendung von Golimumab regelhaft mehr Substanz benötigt zu werden. Bei Adalimumab ist dies bei den Indikationen Morbus Chron und Colitis ulcerosa zu beobachten.
- Zudem werden die therapiefreien Tage der unterschiedlichen Indikationen eines Wirkstoffs alle gleich gewichtet, ohne jedoch einen Bezug der mit der jeweiligen Indikation im Zusammenhang stehenden Menge eingesetzten Wirkstoffs herbeizuführen. Diese Herangehensweise ist besonders bei Adalimumab problematisch. Hier geht die Indikation Hidradenitis suppurative aufgrund zweier Therapieschemata (1. 1+13 Tage; 2. 1+6 Tage) mit 20 % in die Gesamtgewichtung ein, obwohl nur eine sehr kleine Population mit Adalimumab behandelt wird. Reale Versorgungsdaten zeigen jedoch nur einen Anteil auf Patientenebene von 1 % im Vergleich zum Gesamteinsatz von Adalimumab über alle Indikationen.

Bewertung:

Bei der Ermittlung der intervallbezogenen Vergleichsgrößen entsprechend § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO finden die jeweiligen Anwendungen in der Dauertherapie Berücksichtigung, dabei wird Bezug auf die entsprechenden Fachinformationen genommen. Um den jeweiligen Regelfall abzubilden, bleiben weitere Dosierungsschemata wie das Auftitrieren, einschleichende Dosierungen oder Dosierungen, die nur bei Wirkverlust oder unzureichendem Ansprechen eingesetzt werden, unberücksichtigt.

35. Einwand:

Nicht deckungsgleiche Anwendungsgebiete, Vermengung von Mono- und Kombinationstherapien

Biogen (Pro Generika)

Aus den Anhörungsunterlagen ist zu entnehmen, dass der GBA eine Methode zur Ermittlung der Vergleichsgröße angewandt hat, welche unterschiedliche Anwendungsgebiete, unterschiedliche Applikationsfrequenzen und unterschiedliche Dosierungen von Wirkstoffen in der gleichen Festbetragsgruppe vermengt. Diese Berechnungsmethode ist für die TNF- α -Inhibitoren nicht plausibel und entspricht in einigen Punkten nicht der aktuellen Rechtsprechung. Die vorgesehenen Vergleichsgrößen sind somit nicht sachgerecht. Die Ermittlung der Vergleichsgrößen für Festbetragsgruppen nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V erfolgt nicht gemäß Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO). Dem Bundessozialgericht (BSG) zu Folge, kann eine nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße möglicherweise dann nicht mehr sachgerecht sein, wenn nicht deckungsgleiche Anwendungsgebiete mit einem wesentlich anderen Dosisspektrum erhebliche Verzerrungen hervorrufen und sie aufgrund des Fehlens einleuchtender Sachgründe mit einer am Gerechtigkeitsgedanken orientierten Betrachtungsweise nicht mehr vereinbar ist (BSG-Urteil vom 17.09.2013, Az.: B 1 KR 54/12 R).

Eine solche Fallgestaltung liegt hier vor. In den nicht deckungsgleichen Anwendungsgebieten unterscheidet sich den Fachinformationen zufolge das Dosisspektrum so wesentlich von dem der gemeinsamen Anwendungsgebiete. Ausgehend von den Gemeinsamkeiten der einbezogenen Wirkstoffe erweist sich die nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße.

Kritisch betrachten wir es, dass im selben Verfahrensschritt die Monotherapie Adalimumab bzw. Etanercept und die Verordnungen Golimumab in Kombinationstherapie mit MTX im gleichen Anwendungsgebiet mathematisch vermengt wurden, ohne die Unterschiede bei den

zugelassenen Indikationen zu beachten und insbesondere alle Angaben der Fachinformation zu würdigen.

Das vom GBA ausweislich der Anhörungsunterlagen gewählte Verfahren zur Bestimmung von Vergleichsgrößen führt nach Auffassung von Biogen im Ergebnis zu Verzerrungen.

Erläutert wird dies an der Berechnung des durchschnittlichen Therapieintervalls für Golimumab:

- Ausweislich der Anhörungsunterlagen geht bei Golimumab das Anwendungsgebiet „Juvenile idiopathische Arthritis“ in die Berechnung des Therapieintervalls ein. In der geplanten FB-Gruppe haben für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis nur Adalimumab und Etanercept eine umfassende Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren.
- Golimumab ist für die Behandlung der JIA als Monotherapie nicht zugelassen. In der Fachinformation ist vermerkt, dass Golimumab 50mg nur in Kombination mit MTX angewandt werden kann:

Juvenile idiopathische Arthritis Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.

Bei der geplanten Vergleichsgrößenberechnung werden Kombinationstherapien mit Monotherapien vermengt: [Tab.]

Bei der geplanten Vergleichsgrößenberechnung werden Kombinationstherapien mit Monotherapien vermengt. Dies ist insofern für die Vergleichsgrößenberechnung von Bedeutung, da für die Monotherapie von Adalimumab ein Therapieintervall von 2 Wochen, für die Kombinationstherapie von Golimumab ein Therapieintervall von einem Monat lt. jeweiliger FI zu beachten ist.

Das BSG hat in seinem Urteil vom 17.9.2013, B 1 KR 54/12 R darauf hingewiesen, dass Verzerrungen bei der Vergleichsgrößenbildung zu beachten sind [...].

Bewertung:

Vgl. Bewertung zu Einwand 29.

36. Einwand:

Keine Berücksichtigung der Reichweite einer Packung

Amgen

Zweck der Vergleichsgröße ist es nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V, die in die Festbetragsgruppe der Stufe 2 oder 3 einbezogenen Wirkstoffe miteinander vergleichbar zu machen. Die Vergleichsgrößen sind dabei so zu bestimmen, dass sie geeignet sind, diesen Zweck medizinisch sachgerecht zu erfüllen. Vergleichsgrößen sind nach der aktuellen Rechtsprechung geeignet, wenn sie Dosierungsunterschiede derart ausgleichen, dass die resultierenden Kosten pro Tag für die verschiedenen Wirkstoffe gleich hoch sind [SG Berlin, 08.12.2009 – S 81 KR 1781/07; Peters KV-HdB II/Hauck SGB V § 35 Rn. 48; BSG, Urteil vom 17.09.2013 - B1 KR 54/12 R].

Die Kosten pro Tag ergeben sich definitionsgemäß, wenn man den Festbetrag einer Packung durch ihre Reichweite in Tagen teilt. Die Reichweite einer Packung lässt sich bei Dauertherapien berechnen, indem man den Wirkstoffgehalt der Packung durch den mittleren Verbrauch pro Tag teilt.

Diese Zusammenhänge finden sich aber nicht in dem Vorgehen des G-BA. So geht der Verbrauch in die Berechnungsformel nicht ein. Die Formel ist daher blind bezüglich Dosiserhöhungen (z.B. zwei Packungen pro Quartal statt einer). Des Weiteren wird die Dauer zwischen den Applikationen zwar durch Multiplikation mit dem Therapieintervall (Faktor „TI“) berücksichtigt, der Effekt der Multiplikation wird aber im nächsten Schritt durch Teilen durch die therapiefreien Tage (Wert „TF“) aufgehoben.

Die Formel hält darüber hinaus Plausibilitätsprüfungen nicht stand, beispielsweise führt eine tägliche Applikation zu einer Null im Nenner; dadurch hätte ein Arzneimittel mit einem Therapieintervall von einem Jahr praktisch den gleichen Festbetrag wie ein Arzneimittel, das einmal pro Woche gegeben wird.

Somit orientiert sich das Vorgehen zwar durch die Verwendung von Verordnungsdaten an dem Ordnungsverhalten der Ärzte, wird aber nicht dem geforderten Eignungskriterium gerecht.

Folgerung

Aufgrund der methodischen Lücken und der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Berechnung der Vergleichsgrößen, ist die Gruppenbildung in Stufe 2 nicht nachvollziehbar. Daher ist eine Gruppenbildung in Stufe 2 nicht adäquat.

Bewertung:

Die Vergleichsgrößen der Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ wurden gemäß § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA als Vergleichsgröße für Wirkstoffe mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Intervallen, unterschiedlichen Behandlungszeiten und unterschiedlicher Anzahl therapiefreier Tage gebildet. Der Berechnung der Vergleichsgröße liegt die gewichtete Gesamtwirkstärke zugrunde. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenkriterien erfüllen. Der G-BA setzt bei der Vergleichsgrößenberechnung voraus, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken und Therapieschemata zugelassen haben. Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Gesamtwirkstärke mit den entsprechenden Ordnungsanteilen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen Marktverhältnisse und Ordnungsgewohnheiten. Diese Vorgehensweise gewährleistet eine Gleichbehandlung sämtlicher Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe und ist somit nachvollziehbar und willkürfrei.

Da bei den hier betroffenen Therapieformen die Packungsgröße allein nicht im ausreichenden Maß die Reichweite einer Packung im Rahmen der Intervalltherapie abbildet, werden spezifische Ausprägungen des Therapieintervalls bei der Vergleichsgrößenermittlung einbezogen, die über die Ordnungsgewichtung nicht hinreichend abgedeckt werden können. Dementsprechend ergeben sich die Vergleichsgrößen durch Multiplikation der vorläufigen Vergleichsgrößen mit den Quotienten aus durchschnittlichem Therapieintervall (TI) und durchschnittlichen therapiefreien Tagen (TF). Dieser Quotient ist bei häufigerer Verabreichung höher als bei seltenerer Gabe. Darüber hinaus umfasst die vorgesehene Festbetragsgruppe keinen Wirkstoff mit ausschließlich täglicher Einnahme.

Dass die Methode der ordnungsgewichteten Wirkstärke zur Vergleichsgrößenbestimmung mit dem Zweck des § 35 Absatz 1 Satz 8 i. V. m. Absatz 3 SGB V in Einklang steht und im Grundsatz auch geeignet ist, wurde vom BSG bereits in seinen Entscheidungen vom 01.03.2011 (Az.: B 1 KR 7/10 R; B 1 KR 10/10 R und B 1 KR 13/10 R) sowie in der Entscheidung vom 17.09.2013 (Az.: B 1 KR 54/12 R) bestätigt. In Bezug auf die Arzneimittelkosten hat sich das BSG in seinem Urteil vom 01.03.2011 (B 1 KR 7/10 R, Rn. 49) auch mit dem Gesetzeszweck der Vergleichsgrößen befasst sicherzustellen, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind. Dem BSG zu Folge sind die nach der Methode der ordnungsgewichteten durchschnittlichen Wirkstärke

ermittelten Vergleichsgrößen geeignet, eine sachgerechte mengenbezogene Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Wirkstoffen herzustellen.

37. Einwand:

Vergleichsgrößenmethodik nach § 4 generell ungeeignet

MSD

[...] Bei der gewählten Methodik werden die Vergleichsgrößen als ordnungsgewichtete durchschnittliche Gesamtwirkstärke in der Erhaltungstherapie berechnet, wobei dieser Durchschnittswert noch mit dem Faktor TI/TF (Therapieintervall/therapiefreie Tage) multipliziert wird. Es ist nicht ersichtlich, warum gerade dieses Vorgehen zu gleichen Kosten pro Tag führen soll. Vielmehr drängen sich erhebliche Zweifel auf.

So kann eine ordnungsgewichtete Mittelung generell nur in Fällen geeignet sein, in denen überhaupt unterschiedliche Wirkstärken angeboten werden, was bei Certolizumab pegol nicht der Fall ist.

Des Weiteren werden nur Dosiserhöhungen in den Vergleichsgrößen abgebildet, die mit der Verordnung von größeren Packungen oder höheren Stärken verbunden sind. Wird lediglich die Einnahmehäufigkeit erhöht, so steigen zwar der Verbrauch und die Kosten, es ergibt sich aber die gleiche Vergleichsgröße und somit unvermeidlich eine Verzerrung.

Der Faktor TI/TF erscheint grob falsch. Das Therapieintervall wäre grundsätzlich schon durch den Einfluss der Packungsgröße in die Gesamtwirkstärke berücksichtigt, es wird also doppelt berücksichtigt. Warum anschließend durch TF geteilt werden muss, erschließt sich nicht und ist mathematisch falsch, schließlich kann die Zahl der therapiefreien Tage prinzipiell auch Null sein, der Faktor ergäbe also unendlich. Der Faktor TI/TF ist auch nicht in der Lage unterschiedliche Therapiedauern auszugleichen, sondern führt zu einer systematischen Benachteiligung langer Applikationsintervalle. Beispielsweise führt eine quartalsweise Applikation zu einem Faktor von $122/121=1,0083$ und eine jährliche Applikation zu dem Faktor $365/364=1,0027$, beide Arzneimittel bekämen damit praktisch den gleichen Festbetrag.

Aufgrund der genannten Mängel ist die Methodik der ordnungsgewichteten durchschnittlichen intervallbezogenen Gesamtwirkstärke nicht in der Lage die Arzneimittel untereinander vergleichbar zu machen. Insbesondere werden Dosisescalationen nicht berücksichtigt und Therapien mit langen Therapieintervallen systematisch benachteiligt.

Bewertung:

Vgl. Bewertung zu Einwand 36. Im Übrigen resultiert aus nahe 1 liegenden Faktoren für unterschiedliche Wirkstoffe nicht der gleiche Festbetrag.

38. Einwand:

MSD

Vergleichsgrößen sind verzerrt

Vergleichsgrößen sind nur dann geeignet, wenn sie so gewählt werden, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind.

Dieses Kriterium erfüllen die durch den G-BA für die Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 festgesetzten Vergleichsgrößen nicht. Die durch den G-BA verwendete Methode zur Berechnung der Vergleichsgrößen führt zu Verzerrungen der Festbeträge, durch die insbesondere Golimumab benachteiligt wird.

Zur Prüfung der Geeignetheit der Vergleichsgrößen im Sinne der Definition wurden die Kosten der einzelnen Therapien pro Therapietag anhand der Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen berechnet. Der Festbetrag pro Tag wurde dabei jeweils berechnet als erwarteter Festbetrag der Packung geteilt durch die Reichweite (in Tagen). Als Dosierung wurde dabei 40 mg alle 14 Tage (Adalimumab), 200 mg alle 14 Tage (Certolizumab pegol), 50 mg pro Woche (Etanercept) und 50 mg pro Monat (Golimumab) angesetzt:

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag pro Tag
Adalimumab	6	40	32,24 €
Certolizumab pegol	6	200	31,95 €
Etanercept	12	50	29,62 €
Golimumab	3	50	25,67 €

Wie bereits dargelegt, werden durch die vom G-BA gewählte Methodik Therapien mit langen Therapieintervallen benachteiligt, was anhand der Tabelle sehr gut daran erkennbar wird, dass sich die Therapiekosten pro Tag der unterschiedlichen Wirkstoffe stark unterscheiden. Zwischen dem höchsten Festbetrag pro Tag von Adalimumab und dem niedrigsten Festbetrag pro Tag von Golimumab liegt eine Spanne von mehr als 6 Euro. Golimumab wird demnach als Wirkstoff mit dem größten Therapieintervall systematisch durch die verzerrten Festbeträge benachteiligt.

Eine zusätzliche Verzerrung ergibt sich, wenn man bei der Berechnung der Vergleichsgrößen eine Dosisescalation mit einberechnet. Dadurch, dass durch den G-BA keine Dosisescalationen in den Vergleichsgrößen berücksichtigt sind, wird das Ausmaß der Verzerrung in der Therapierealität nicht abgebildet. Beispielsweise wird bei Adalimumab in etwa einem Drittel aller Fälle in der Therapierealität eine Erhaltungs-Dosis von 80 mg anstatt einer Erhaltungs-Dosis von 40 mg gegeben⁷³. Die Benachteiligung von Golimumab gegenüber Adalimumab dürfte daher in der Therapierealität noch deutlich höher ausfallen.

Folglich sind die berechneten Vergleichsgrößen nicht geeignet, da sie nicht so gewählt sind, dass nach der Bestimmung des Festbetrags die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind. Dieses Vorgehen birgt nicht nur ein „Verzerrungspotential“, sondern führt zu einer tatsächlich, rechtlich relevanten Verzerrung (vgl. BSG, Urteil vom 04.05.2016 – L 1 KR 54/14 KL ZVW).

Bewertung:

Vgl. Bewertung zu Einwand 36.

73 B. Pöllinger, W. Schmidt, A. Seiffert. Costs of dose escalation among ulcerative colitis patients treated with adalimumab in Germany. The European Journal of Health Economics 2019, Vol. 20, Issue 2, 195–203 <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0953-z>

39. Einwand:

Fertigarzneimittelpackungen im Preistableau nicht eindeutig zu identifizieren

BAH

Fertigarzneimittelpackungen sind im Preistableau nicht immer eindeutig zu identifizieren, da nur Wirkstoff, Hersteller, Preis, eine vereinfachte Darreichungsform (basierend auf Abschnitt 3 der Fachinformation als reine Pharmaceutical Dose Form ohne Berücksichtigung des Behältnisses) und eine in ihrem Informationsgehalt reduzierte Wirkstärke als Information vorliegen. Besonders letzteres stellt ein Problem dar. Bei dieser Gruppenbildung ist die angegebene Wirkstärke (wvg) der Quotient aus der Gesamtwirkstärke der Fertigarzneimittelpackung als Summe aller enthaltenen Einzeldosen und der Vergleichsgröße.

Der Informationsverlust tritt bei der Bildung der Gesamtwirkstärke einer Packung auf. Ob es sich bei einer Gesamtwirkstärke von 80 mg bei Adalimumab um 2 x 40 mg oder 1 x 80 mg handelt, kann durch den Stellungnehmer nicht eruiert werden. Ob es sich bei der Einzeldosis um 40 mg oder 80 mg handelt, ist jedoch unmittelbar therapie-relevant und daher auch für das Stellungnahmerecht von Bedeutung. Weitere Angaben wie die Pharmazentralnummer, die in Verbindung mit einem Datumswert einen eindeutigen Bezeichner darstellt, liegen nicht vor. Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens haben daher nicht die notwendige Aussagekraft, die zu einer sachgerechten Ausübung des Stellungnahmerechts erforderlich wäre.

Bewertung:

Grundlage der dem Stellungnahmeverfahren beigelegten Preisübersicht sind die Verwaltungsdaten gemäß § 84 Abs. 5 SGB V des Jahres 2018 mit dem Preis- und Produktstand 01.05.2019. Die Stellungnahmeunterlagen enthalten alle Angaben, die notwendig sind, um die Vergleichsgrößenberechnungen nachvollziehen zu können.

3.5. Einwände zur Wirtschaftlichkeit der Festbetragsgruppenbildung

40. Einwand:

Bestehende Rabattverträge und Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V

Amgen

Generell kann die Einführung von Biosimilars die Nachhaltigkeit des Gesundheitswesens unterstützen. Freie Preisbildung, Rabattverträge und Konditionsvereinbarungen gewähren den bereits bestehenden Wettbewerb. Aus Sicht von Amgen sind darüber hinaus keine weiteren Regulierungen erforderlich, um eine wirtschaftliche Verordnung von TNF-alpha Inhibitoren zu gewährleisten. Eine Festbetragsgruppenbildung wird daher nicht für erforderlich gehalten. Sie wird zu weniger als zu mehr Wettbewerb führen und sich auf die Nachhaltigkeit des Biosimilar Marktes auswirken.

BAH

Weiterhin stellt sich, analog zu weiteren Festbetragsgruppenbildungen bei Biologika, die Frage der Notwendigkeit von Festbeträgen im Hinblick auf die Gesamtheit verfügbarer Steuerungsinstrumente. Die Krankenkassen haben Rabattverträge nach dem Open-House-

Modell für sämtliche TNF-Alpha-Inhibitoren aufgesetzt. Sämtliche auf dem Markt befindlichen Anbieter von Originalen und Biosimilars sind solchen Verträgen beigetreten. Zudem sind in den Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V Verordnungsmindestquoten der biosimilaren Arzneimittel an den Wirkstoff-Gesamtverordnungen für Etanercept (2019 und 2020) und neuerdings auch für Adalimumab (2020) festgelegt, die ein Mindestmaß an Verordnungen der Biosimilars sicherstellen. Daher stellt sich die kritische Frage nach der Notwendigkeit eines Festbetrags, da bereits eine hocheffiziente, den gesamten GKV-Verordnungsmarkt der TNF-Alpha-Inhibitoren umfassende, Kostensteuerung erfolgt. Der BAH sieht daher in der Gesamtschau dieser Argumente die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung als nicht zielführend an.

Biogen (Fresenius Kabi, Hexal, Pro Generika)

Die überwiegende Anzahl aller TNF- α -Inhibitoren Verordnungen sind durch Rabattverträge nach §130a Abs. 8 SGB V preisreduziert. Krankenkassen haben flächendeckend Open-House-Verträge für TNF- α -Inhibitoren ausgeschrieben, an denen sich sowohl der Originalanbieter als auch die Biosimilar Anbieter beteiligen. Hinzu 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. Daneben gibt es spezielle Hinweise der KVen zum Einsatz von Biosimilars.

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.

Vor dem Hintergrund der bereits heute implementierten Instrumente zur Kostendämpfung sollte auf eine Dreifachregulierung verzichtet werden.

Zusätzliche Einsparungen für die GKV unabhängig von Listenpreisen

In der Realität sind die Ausgaben der einzelnen Krankenkassen niedriger, da sehr viele Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V zwischen Anbietern und gesetzlichen Krankenkassen bestehen. Zwischen den Kosten auf der Ebene Apothekenverkaufspreises und den echten Nettoausgaben der Kassen besteht ein Unterschied. Eine erzwungene Absenkung der Listenpreise wird die Möglichkeiten der Firmen abschwächen, weiterhin an Rabattverträgen teilzunehmen. Dies hätte zur Folge, dass es durch eine rückläufige Anzahl an Rabattverträgen zu einer geringeren Einsparung im Gesundheitssystem kommen wird.

Fresenius Kabi

[...] Zudem gilt es ebenso die aktuelle Thematik der automatischen Substitution in der Apotheke zu betrachten, die den Preiskampf noch weiter vorantreibt. Ebenso werden Tender nach Inkrafttreten der automatischen Substitution unweigerlich zu einer erhöhten Preisreduktion führen, sodass das Instrument Festbetrag nicht von Nöten ist.

Mundipharma

[...] Hat eine Krankenkasse für einen Wirkstoff einen Open-House-Vertrag ausgeschrieben, so ist die Wirtschaftlichkeit eines entsprechenden Produkts bei Teilnahme an diesem Vertrag gewährleistet. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um das nominal teurere Originalarzneimittel oder ein deutlich günstigeres Biosimilar handelt. Anbieter von Biosimilars sind mithin gezwungen, an Open-House-Verträgen teilzunehmen und zusätzliche

Preisabschläge zu gewähren, um trotz des günstigeren Listenpreises „wirtschaftlich“ verordnet werden zu können. [...]

Eine zusätzliche Regulierung durch die Festsetzung eines Festbetrags gefährdet einen nachhaltigen Wettbewerb daher erheblich. [...]

Eine Oligopolisierung wäre die Folge. Diese könnte bei auftretenden Qualitätsmängeln oder Lieferengpässen zu einer schweren Einschränkung der Versorgungssicherheit in schwerwiegenden chronischen Erkrankungen führen. [...]

Stattdessen sollte eine Festsetzung von Festbeträgen für biotechnologische Wirkstoffe sowie ihre dazugehörigen Biosimilars erst dann möglich sein, wenn bereits ein nachhaltig vitaler Wettbewerb besteht. Dieser wäre aus Sicht von Mundipharma frühestens ab einem Biosimilar-Verordnungsanteil von mindestens 80 % erreicht, den mindestens drei Biosimilar-Hersteller (neben dem Originator) mit mindestens drei voneinander unabhängigen Herstellungsorten auf sich vereinen, wobei jeder einzelne in der Lage sein muss, die Versorgung auch dann zu gewährleisten, wenn im schlimmsten Fall die beiden anderen Biosimilar-Anbieter nicht zur Verfügung stehen könnten.

Als Ursachen für die teilweise noch zurückhaltende Verordnung von biosimilaren Arzneimitteln werden im Arzneiverordnungsreport 2019 von Dr. Dicheva-Radev und Prof. Ludwig unzureichende Kenntnisse über und unbegründete Bedenken gegen diese angeführt. Vor diesem Hintergrund ist es nicht zielführend, wenn primär durch Herabsetzen der Preise und damit einhergehender Margenreduktion für Anbieter durch Regulierungsinstrumente wie Festbeträge und Rabattverträgen eine Steigerung der Biosimilar-Verordnungsanteile erzielt werden soll. Vielmehr sollte eine kontinuierliche Information von Verordnern und Patienten auch weiterhin Vorbehalte gegenüber Biosimilars abbauen. Verbunden mit regionalen Quoten können so rasch hohe Verordnungsanteile mit Biosimilars ermöglicht werden.[...]

UCB

Der G-BA hat bei der Bildung der Festbetragsgruppe der TNF-alpha-Inhibitoren das ihm gesetzlich eingeräumte Ermessen nicht pflichtgemäß ausgeübt, da er außer Acht gelassen hat, dass für das Arzneimittel mit Cimzia® mit dem Wirkstoff Certolizumab Pegol eine Rabattvertragsabdeckung in Höhe von über 96 % besteht. Dies ist im Übrigen signifikant höher als bei den anderen von der Gruppenbildung betroffenen Originalpräparaten. Damit wird dem mit der Festbetragsfestsetzung beabsichtigten Gesetzeszweck bereits hinreichend Rechnung getragen. [...]

Im Rahmen der Wirtschaftlichkeitserwägungen spielen naturgemäß die Kosten für die gesetzlichen Krankenkassen eine Rolle, die bislang für die jeweiligen Wirkstoffe anfallen, die in eine Festbetragsgruppe einbezogen werden sollen.

An dieser Stelle bedarf es bei der Bildung von Festbetragsgruppen einer Berücksichtigung der für die jeweiligen Wirkstoffe bestehenden Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V. Zwar können beide Instrumente (Rabattverträge und Festbeträge) nebeneinander existieren, doch stehen sie nicht beziehungslos nebeneinander. Auch bei den Rabattverträgen handelt es sich um ein Instrument, um eine wirtschaftliche Versorgung der Versicherten zu gewährleisten. Da nach der einschlägigen Rechtsprechung aufgrund des Rabattvertrags eine Vermutung dafür besteht, dass das jeweilige Präparat jedenfalls im Verhältnis zu den Versicherten der vertragsschließenden Krankenkasse in preislicher Hinsicht wirtschaftlich ist (vgl. LG Hamburg, Urteil vom 05. Mai 2011, Az.: 327 O 106/11, LG Frankfurt am Main, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: 2-06 O 354/13; SG Saarbrücken, Urteil vom 18. Juli 2014, Az.: S 1 KR 343/11), muss dieser Umstand zwingend bei der Einbeziehung entsprechender Wirkstoffe in eine Festbetragsgruppe berücksichtigt werden.

Dies gilt umso mehr, als im Rahmen der Festbetragsfestsetzung durch den GKV-Spitzenverband die vertraglich eingeräumten Rabatte bekanntlich von vornherein keine

Berücksichtigung finden können, sondern die Festbeträge auf Grundlage der offiziellen Herstellerabgabepreise berechnet werden. Daher gilt: Je größer die Rabattvertragsabdeckung eines Präparats ist, desto eher wird die Einbeziehung in einer Festbetragsgruppe zu einer gleichheitswidrigen und diskriminierenden Belastung der betreffenden pharmazeutischen Unternehmer führen.[...]

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.

Die Prüfung, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann, erfolgt unabhängig von Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Unternehmern und Krankenkassen oder regionalen Zielvereinbarungen. 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 und Verordnungsquoten sind demzufolge als weiteres Element zur Schöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven neben einer Festbetragsregelung möglich.

Des Weiteren ist die Aut-idem-Regelung nach § 129 Abs. 1 SGB V vom Instrument der Festbetragsgruppenbildung zu differenzieren.

41. Einwand:

Keine wirtschaftliche Vermarktung von Biosimilars mehr möglich,

Unterbinden des Preiswettbewerbs vor Markteintritt von Biosimilars

BIO Deutschland

Die Zusammenfassung von Originatorprodukten und Biosimilars ist schwierig. Unter dem Gesichtspunkt, eine effektive Versorgung der Patienten sicher zu stellen, die Produktion und Entwicklung von Biopharmazeutika in Deutschland zu halten, um Themen, wie Lieferengpässe zu vermeiden, gleichzeitig aber eine hohe Qualität sicher zu stellen, ist die vorgesehene Festbetragsgruppenbildung kontraproduktiv. Biosimilar-Hersteller müssen im Vergleich zu den Originatoren wettbewerbsfähig bleiben. Durch die Bildung von Festbetragsgruppen von Biosimilars und Originalprodukten erfolgt ein „Kellertreppeneffekt“. Die Preisgestaltung kann sich nur nach unten bewegen. Dies wird zur Folge haben, dass zukünftig deutlich weniger Unternehmen in die Entwicklung von Biosimilars investieren werden, da eine wirtschaftliche Vermarktung eines 150 bis 200 Mio. € teuren Biosimilars im Rahmen einer Festbetragsgruppe nicht möglich ist. Es besteht daher die Gefahr, dass die Entwicklung von weiteren Biosimilars eingestellt wird und Biosimilar-Hersteller ihre Produktion in Länder außerhalb Europas verlagern um wettbewerbsfähig produzieren zu können. Hierdurch kann die hohe Produktqualität gefährdet werden, ebenso Qualitätsprobleme in der Lieferkette oder auch Lieferengpässe. Diese Szenarien sind für ein Land wie Deutschland, welches seit jeher eine wichtige Position in der Pharmaindustrie einnimmt, undenkbar. Biosimilars sind eine noch junge Arzneimittelklasse, die schon jetzt Wettbewerb und signifikante Einsparungen im Bereich der Biopharmazeutika schafft.

Biogen (Hexal)

Ein Festbetragssystem vor Beginn des eigentlichen Wettbewerbs mit Biosimilars hemmt die freie Preisbildung und nimmt Biosimilars ihren Wettbewerbsvorteil, der durch die freie Preisbildung und Preisdifferenzierung zum Original grundsätzlich gegeben ist.

Nach § 35 Abs. 5 Satz 2 SGB V sollen Festbeträge „einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen“. Eine Anpassung der Preise von Original- und Referenzprodukten, als Folge der frühzeitigen Festsetzung von Festbeträgen, ist nicht zielführend. Im Gegensatz zur Förderung des Wettbewerbs wird dadurch das Preisniveau vereinheitlicht. Dies bestätigt auch die Erfahrungen mit ähnlichen Festbetragsgruppen (Insuline), bei welchen ein produktiver Preiswettbewerb durch die Festbeträge unterbunden wurde.

Voraussetzung für einen funktionierenden Wettbewerb bei biologischen Produkten ist jedoch, dass sich die Biosimilars unter anderem über ihren Preisvorteil im Markt etablieren können. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass im Falle des Inkrafttretens eines Festbetrages die Herstellerrabatte entfallen, so dass der Festbetrag zu einem „Nullsummenspiel“ führen könnte und zugleich die ersten Anzeichen eines Wettbewerbs ausschaltet.

Derzeit findet der Preiswettbewerb durch Ausschreibungen der Krankenkassen statt. Ein Festbetrag würde diesen Wettbewerb einschränken oder sogar unterbinden, da der Festbetrag per se den Status der Wirtschaftlichkeit für alle Produkte mit einem Preis auf der Höhe des Festbetrags mit sich bringt.

Das Festsetzen von Festbeträgen in einer so frühen Phase des Wettbewerbs, wie es vom GBA geplant ist, birgt die Gefahr, den Biosimilars ihren Preisvorteil zu nehmen. Dies senkt die Bereitschaft von Unternehmen, in die Entwicklung von Biosimilars zu investieren und diese im deutschen Markt einzuführen. Eine FB-Jumbogruppe für TNF- α -Inhibitoren birgt die Gefahr einer Oligopolisierung und schlimmstenfalls kommt der Wettbewerb trotz Patentablaufs zum Erliegen, was jegliches Einsparpotenzial zunichtemacht.

Der Umsatz mit Biosimilars in Deutschland belief sich auf 1,2 Mrd. Euro auf Basis der Abgabepreise des pharmazeutischen Unternehmers ohne Abzug von Rabatten jeglicher Art (im kumulierten 12-Monatswert Juli 2018 bis Juni 2019). Die Marktentwicklung ist mit +74 % Umsatzwachstum gegenüber der Vorjahres-Vergleichsperiode von einer hohen Dynamik gekennzeichnet. Die Markteinführung der Adalimumab-Biosimilars förderte das Wachstum im Biosimilars-Markt seit November 2018 noch einmal wesentlich. Darüber hinaus verbirgt der Biosimilar-Markt immer noch ein Einsparpotential. Ein verstärkter Wettbewerb bei patenfreien biotechnologisch hergestellten Medikamenten kann den Krankenkassen jährliche Einsparungen in Milliardenhöhe bringen.

Pro Generika

Ausweislich der Tragenden Gründe gibt es für Certolizumab pegol und Golimumab bislang noch keine Biosimilars. Spätestens nach Auslaufen der Patente ist aber mit Biosimilars zu rechnen. Wird ein Festbetragssystem vor Beginn des eigentlichen Wettbewerbs eingeführt, können Biosimilars voraussichtlich kaum günstiger sein als das Original.[...]

Das Festsetzen von Festbeträgen in einer so frühen Phase des Wettbewerbs, wie es vom G-BA geplant ist, birgt die Gefahr, den Biosimilars ihren Preisvorteil zu nehmen. Dies senkt die Bereitschaft von Unternehmen, in die Entwicklung von Biosimilars zu investieren und diese im deutschen Markt einzuführen. Eine FB-Jumbogruppe für TNF- α -Inhibitoren kann zu Oligopolisierung/Monopolisierung führen und den Wettbewerb trotz Patentablauf zum Erliegen bringen.

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.

42. Einwand:

Überschneidung mit der Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 für Etanercept

Biogen (Hexal)

Die vom GBA vorgesehene Aufhebung der bestehenden Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1“ in Stufe 1, sowie die Festbetragsgruppenneubildung der „TNF- α -Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 halten wir für unsachgemäß und sehen das Vorgehen des GBA bezüglich der Auslegung und Anwendung des § 35 SGB V als sehr kritisch. Als bedenklich sehen wir ebenfalls die zeitliche Überschneidung der beiden Verfahren der Festbetragsfestsetzung des GKV-Spitzenverbandes für die Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1“ in Stufe 1 mit der Festbetragsgruppenneubildung der „TNF- α -Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 und der gleichzeitigen Aufhebung der Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1“ in Stufe 1.

Noch bevor die Festbeträge Etanercept, Gruppe 1, Stufe 1 überhaupt in Kraft getreten waren, wurde vom GBA bereits wieder das Aufhebungsverfahren eben dieser Gruppe (in Zusammenhang mit der Neubildung der TNF- α -Inhibitoren, Gruppe 1, Stufe 2) beschlossen. Wir sehen hierin ein arges Strapazieren der diesbezüglichen Regelungen des § 35 SGB V und können uns schwerlich vorstellen, dass dies noch der Intention des Gesetzgebers entspricht.

Für die Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab pegol und Golimumab gab es bislang noch keine Einordnung in eine Festbetragsgruppe. Aus der Sicht der Biogen GmbH kommt eine Einführung in eine Festbetragsgruppe für Adalimumab, mit einem Verfahrensbeginn zur Festbetragsgruppenbildung noch innerhalb des ersten Jahres seit Markteintritt von Adalimumab, sehr früh.

Der GKV-Spitzenverband hatte zuletzt mit Inkrafttreten zum 01.10.2019 Festbeträge für die Gruppe „Etanercept Gruppe 1“ in Stufe 1 festgesetzt. Dies hatte bereits entsprechende Preissenkungen der Anbieter zur Folge.

Das nach der Verfahrensordnung des GBA gewählte System der Vergleichsgrößenberechnung hat maßgeblichen Einfluss auf die spätere Festbetragsberechnung. Man muss die Folgen eines G-BA-Beschlusses auf anschließende Festbetragsfestsetzung beachten, wenngleich die zukünftige Festbetragsberechnung des GKV-Spitzenverbandes nicht expliziter Bestandteil des GBA-Verfahrens ist. Aus der Sicht von Biogen würde der GKV-Spitzenverband im Unterausschuss Arzneimittel des GBA kein Festbetragsgruppenbildungsverfahren anstoßen, wenn er die daraus resultierende Festbetragsberechnung nicht vorab geprüft hätte und aus der GKV-Sicht nicht auch erwartete erhebliche Einsparungen daraus resultieren würden.

Das Vorgehen wurde offensichtlich gewählt, um in den folgenden Verfahrensschritten (Berechnung der Regressionsformel durch den GKV-Spitzenverband) die Festbeträge möglichst weit absenken zu können. Im Zeitraum zwischen Verfahrensstart der Festbetragsbildung für Etanercept Stufe 1 und dem Start des aktuellen Verfahrens zu Gruppenbildung nach Stufe 2 werden sich die Voraussetzungen für die offensichtlich unterschiedliche Sichtweise nicht geändert haben.

Biogen hält die Entwicklung, die durch die Aufhebung der bisherigen Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1“ in Stufe 1 bei gleichzeitiger Neubildung der Festbetragsgruppe „TNF- α -Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 deutlich wird, für sehr besorgniserregend. Es geht dem GBA und dem GKV-Spitzenverband offensichtlich nicht mehr nur um die Aufrechterhaltung geeigneter Therapien. Es besteht eher die Befürchtung, dass allein der niedrige Preis eines Wirkstoffes für die Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 von entscheidender Bedeutung ist.

Pro Generika

Auch wenn Pro Generika die FB-Gruppe Etanercept für suboptimal betrachtet, ist ein Festbetrag der Stufe 1 für diese wirkstoffsinguläre Festbetragsgruppe weit weniger strategiefähig als eine Jumbogruppe TNF- α -Inhibitoren. Insofern ist für Etanercept die Festbetragsgruppe der Stufe 1 beizubehalten.

Bewertung:

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

Die Festsetzung der Festbeträge durch den GKV-Spitzenverband ist hingegen weder Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens noch ein Kriterium der Festbetragsgruppenbildung.

3.6. Sonstige Einwände

43. Einwand:

Versorgungssicherheit - Kein Wechsel zwischen den Wirkstoffen

BIO Deutschland

Es muss bzgl. des Einflusses auf die Versorgung berücksichtigt werden, dass nicht ohne Risiken zwischen den eingezogenen Wirkstoffen gewechselt werden kann. Grundsätzlich ist beim Absetzen der Wirkstoffe damit zu rechnen, dass die Erkrankung erneut aufflammt. Gleichmaßen kann aber die gemeinsame Verfügbarkeit von Wirkstoffen im Körper - etwa auch nach einer anschließenden Umstellung - zu einem erhöhten Risiko an Nebenwirkungen führen. Insofern besteht das Risiko, dass Patienten entweder eine hohe Zuzahlung leisten müssen, ein erhöhtes Risiko des Wiederauftretts der Erkrankungssymptome haben oder ein höheres Nebenwirkungsrisiko. Insofern beeinträchtigt die Festbetragsgruppe die Sicherheit der Versorgung.

Biogen

Dem Arzt ist durch die Einordnung von vier unterschiedlichen TNF- α -Inhibitoren in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2 nicht mehr ersichtlich, ob und wie die in den Fachinformationen beschriebenen und bekannten pharmakotherapeutischen Unterschiede eines Arzneimittels Berücksichtigung finden können. Die Festbetragsgruppenbildung durch den GBA könnte ihm suggerieren, dass alle Arzneimittel ähnlich seien, was zu einer Einschränkung von Therapiealternativen führen kann.

Nach den uns vorliegenden Daten ist zu diesem Thema bisher keine klinische Studie durchgeführt worden, die eine ausreichende Basis für die Annahme der Unbedenklichkeit von Therapiewechseln bildet. Solange ein ausreichender evidenzbasierter Nachweis nicht erbracht ist, dass es sicher und effizient ist, bei Patienten die verschiedenen Wirkstoffe gegeneinander einfach oder mehrfach auszutauschen, sollte von einer Zusammenfassung in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 abgesehen werden.

Auch wenn eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 nicht automatisch eine Austauschbarkeit der betroffenen Wirkstoffe impliziert, wird dies doch von den Marktteilnehmern so wahrgenommen. Für eine valide Regression mit sachgerechten Festbeträgen ist eine hochgradige Vergleichbarkeit, die von einer Festbetragsgruppe betroffenen Arzneimitteln Voraussetzung, die einer Austauschbarkeit sehr nahekommt. Besonders für Ärzte ist diese Signalwirkung kritisch.

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 sowohl bei Etanercept als auch bei Adalimumab nicht erfüllt.

Hexal

Die Zuteilung zu einer Festbetragsgruppe suggeriert eine Austauschbarkeit, welche u.a. durch den Parameter Immunogenität und den daraus für die Patientensicherheit nicht zu quantifizierenden Risiko nicht gegeben ist.

BIO Deutschland

Biologische Arzneimittel sind nicht wie chemisch-synthetische Arzneimittel zu behandeln. Die Zusammenfassung von Biopharmazeutika und chemischen Arzneimitteln ist nicht gerechtfertigt. Während bei chemisch-synthetischen Wirkstoffen im Regelfall - auch bei nur teilweise überschneidendem Anwendungsgebiet - ein automatischer Austausch wirkstoffgleicher Präparate erfolgt (§ 129 (1) SGB V); ist dies für biologische Arzneimittel derzeit ausgeschlossen und nur bei enumerativ genannten Bioidenticals zulässig (Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach §129 SGB V). Die Begründung dafür liegt in der unterschiedlichen Wirkweise sowie ist im Weiteren auch durch die unterschiedliche Herstellung bedingt. Die Molekülstrukturen unterscheiden sich erheblich, was sich wiederum in einer unterschiedlichen Wirkweise, Pharmakokinetik sowie Immunogenität bemerkbar macht.

Bewertung:

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.

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

Festbeträge sind nach den gesetzlichen Regelungen so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Ein Anspruch, dass alle Wirkstoffe zum Festbetrag verfügbar sein müssen, besteht hingegen nicht.

44. Einwand:

Keine Austauschbarkeit von Fertipens

Biogen

Der Arzt muss 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 solche

Substanzen handelt es sich bei den TNF- α -Inhibitoren. Der Wirkstoff wird je nach Hersteller und Produkt über Fertigspritzen oder Fertigpens verabreicht. Vor allem die Fertigpens unterscheiden sich zwischen den Herstellern erheblich, was einer Austauschbarkeit entgegensteht und auch im Rahmen der Festbetragsgruppenneubildung berücksichtigt werden sollte. Die Folgen der unterschiedlichen Applikation zwischen Benepali und Enbrel werden beispielsweise 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 ist⁷⁴:

“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 TNF- α -Inhibitoren um beliebig austauschbare Produkte handelt, da er sonst geneigt sein könnte eine Wirkstoffverordnung vorzunehmen.

Bewertung:

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.

Im EPAR zu Benepali wird Folgendes ausgeführt:

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.”

Auch aus den Fachinformationen ergibt sich kein Unterschied. Die Häufigkeit für Reaktionen an der Injektionsstelle wird sowohl für Enbrel als auch für Benepali mit „sehr häufig“ angegeben (Fachinformationen Enbrel® 25 mg/50 mg Fertigpen, Stand 11/2019, Benepali 50 mg Injektionslösung Fertigpen/Fertigspritze, Stand 5/2019).

74 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.

45. Einwand:

Versorgungsrelevante Wirkstoffe

Fresenius Kabi

Adalimumab wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in die Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe aufgenommen. Ebenso sind auf der Liste die Wirkstoffe Etanercept, Golimumab und Certolizumab gelistet. Diese Liste beinhaltet, auf Basis der Vorschläge medizinischer Fachgesellschaften und der WHO Liste der essentiellen Arzneimittel, verschreibungspflichtige Wirkstoffe, die für die Gesamtbevölkerung relevant sind. Eine Festbetragsgruppenbildung mit genau diesen relevanten Wirkstoffen und die anschließende Festbetragsfestsetzung können erhebliche negative Auswirkungen auf die Marktsituation haben. [...]

Bewertung:

Alle Wirkstoffe der vorliegenden Festbetragsgruppe sind in der Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe gelistet. Dass TNF-alpha-Inhibitoren für die Versorgung relevant sind, wird nicht in Frage gestellt. Gemäß § 35 Abs. 5 SGB V müssen mindestens ein Fünftel aller Verordnungen und ein Fünftel aller Packungen zum Festbetrag verfügbar sein. Insofern steht die Tatsache, dass die betreffenden Wirkstoffe in der Liste des BfArM aufgeführt sind, einer Festbetragsgruppenbildung nicht per se entgegen.

46. Einwand:

Biotechnologische Importarzneimittel gefährden die Versorgungssicherheit

Mundipharma

Das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) beinhaltet eine Neustrukturierung der Importförderklausel für Apotheken.

Es berücksichtigt explizit hierbei die besonderen Eigenschaften von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sowie deren spezielle Anforderungen in der gesamten Distributionskette, also an Logistik, Lagerung bzw. Auslieferung. Mit Blick auf die Arzneimittelsicherheit nimmt das GSAV neben den Zytostatika biotechnologisch hergestellte Arzneimittel ausdrücklich aus von einer ansonsten geltenden Normierung von Reimporten.

Mit dem Implantateregister-Errichtungsgesetz (EIRD) wird innerhalb der nächsten Wochen daher die Anrechnung von u.a. biotechnologischen Arzneimitteln insgesamt auf ein deklariertes Einsparziel durch Reimporte ausgenommen.

Dadurch wird bewusst die Förderung von Importarzneimitteln für biotechnologische Arzneimittel ausgeschlossen, nicht zuletzt auch weil diese ein Einfallstor für Arzneimittelfälschungen darstellen können. Um dieser besonderen Regelung verantwortlich Rechnung zu tragen, dürfen konsequenterweise auch bei der Berechnung des Festbetrags keine Importarzneimittel von Originalen bzw. Biosimilars berücksichtigt werden.

Bewertung:

Die Abgabe von Importarzneimitteln unterliegt der Regelung nach § 129 Absatz 1 Nr. 2 SGB V und ist von der Festbetragsgruppenbildung gemäß § 35 SGB V abzugrenzen. Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppenbildung liegen im Gestaltungsspielraum des Gemeinsamen Bundesausschusses (BSG, Urt. v. 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 38).

Die Festsetzung des Festbetrags durch den GKV-Spitzenverband ist nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens.

47. Einwand:

Beschlussinhalt und Tragende Gründe unvollständig

MSD

[...] Bei Überprüfung der in den Tragenden Gründen in der Tabelle „Preisübersicht“ aufgeführten Arzneimittelpackungen fällt auf, dass der G-BA die 10 mg Packungen des Arzneimittels Enbrel® für Kinder und Jugendliche nicht mit in die Festbetragsgruppe einsortiert hat. Ein solches Vorgehen liegt laut des Gesetzeswortlauts im Ermessen des G-BA, da er insbesondere Darreichungsformen für Kinder aus der Festbetragsgruppenbildung ausnehmen kann. Wir begrüßen die Ausnahme ausdrücklich, da dadurch die Versorgungsmöglichkeiten von Kindern und Jugendlichen sichergestellt werden. Die Ausnahme ist zudem konsequent, da dieselben Packungen auch aus der Gruppe „Etanercept, Gruppe 1 in Stufe 1“ ausgenommen waren.

Unverständlich ist jedoch, dass die Ausnahme nicht in dem Beschluss selber enthalten ist, sondern sie sich nur implizit aus einer ergänzenden Tabelle in den Tragenden Gründen ergibt. Es wäre nötig, dass der G-BA die Ausnahmen klar benennt. Nur dann ist auch für zukünftige Packungen bestimmt, ob sie in der Gruppe enthalten sind. Ein pharmazeutisches Unternehmen, das nach der Bildung dieser Gruppe eine Kinderpackung in den Markt bringt, kann anhand der vorliegenden Informationen nicht sicher sein, ob sein Arzneimittel nun von der Festbetragsgruppe umfasst ist oder nicht.

Weiter ist zu kritisieren, dass der G-BA in seinen Tragenden Gründen nicht begründet, warum er diese Packungen ausgruppiert, Kinderpackungen der anderen Wirkstoffe aber nicht. Dabei wären auch Adalimumab in den Darreichungsformen Fertigspritze (20 mg) und Durchstechflaschen (40 mg) sowie Golimumab in der Darreichungsform Injektor (45 mg) ausweislich der Fachinformationen nur für Kinder indiziert.

In der gegenwärtigen Form ist der Beschluss somit weder nachvollziehbar noch widerspruchsfrei und begegnet dadurch rechtlichen Bedenken.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 13.

48. Einwand:

Nicht-Berücksichtigung von Infliximab

Mylan

[...] Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Bildung einer Jumbo-Gruppe mit TNF-alpha-Inhibitoren vorgeschlagen wurde - trotz der zwischen den Substanzen offensichtlichen Unterschiede - und dabei Infliximab nicht einbezogen wurde. Argumente für einen solchen Ausschluss sind nicht erkennbar.

Sollte die Nicht-Berücksichtigung von Infliximab auf den Umstand zurückzuführen sein, dass hier - im Gegensatz zu den anderen Stoffen - die Anwendung durch intravenöse Applikation erfolgt, so möchten wir auf die Entwicklung einer neuen subkutanen Darreichungsform für ein Infliximab-Biosimilar von Celltrion hinweisen, die dem CHMP zur Zulassung empfohlen wurde.

Pfizer

Der G-BA hat bei der geplanten Festbetragsgruppenbildung gesetzeswidrig das ihm eingeräumte Ermessen nicht ausgeübt, bzw. dessen gesetzliche Grenzen missachtet. Die vom G-BA beschlossene Nichteinbeziehung von Infliximab erfolgte ohne jedwede nachvollziehbare sachliche Begründung: In den Tragenden Gründen heißt es hierzu, dass der G-BA den Wirkstoff Infliximab aufgrund einer hierzu bereits existierenden Festbetragsgruppe der Stufe 1 nicht in die jetzt zu beabsichtigende Gruppe Stufe 2 einbeziehen wolle. Direkt im Anschluss hieran entkräftet der G-BA dieses Argument jedoch selbst, indem er darauf hinweist, dass gleichwohl der Wirkstoff Etanercept – für den ebenfalls eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 besteht – bei der geplanten Gruppenbildung einbezogen werden soll. Damit bleibt als Begründung für die Nichteinbeziehung von Infliximab lediglich die inhaltsleere Aussage übrig, der G-BA empfinde diese Vorgehensweise als „sachgerecht“. Den gesetzlichen Vorgaben an die in § 35 Abs. 1 SGB V vorgesehene Ermessensausübung wird so offensichtlich keine Rechnung getragen.

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 kein sachlicher Grund für eine Nichteinbeziehung des Wirkstoffes Infliximab besteht. Für diesen Wirkstoff gibt es – ebenso wie für den Wirkstoff Etanercept – bereits eine Festbetragsgruppe der Stufe 1, weswegen dies zu einer nicht gerechtfertigten Diskriminierung von Etanercept führt. [...]

Bewertung:

Der G-BA sieht es im Hinblick auf den Wirkstoff Infliximab in Ausübung seines Ermessens beim Zuschnitt der Festbetragsgruppen unter Berücksichtigung von Aspekten, die für die Therapie bedeutsam sein können, als sachgerecht an, diesen Wirkstoff in der Festbetragsgruppe der Stufe 1 zu belassen und von der vorliegenden Gruppenbildung unberührt zu lassen. Aus einer Festbetragsgruppenbildung mit den übrigen vier TNF-alpha-Inhibitoren ergeben sich aus Sicht des G-BA auch unter Berücksichtigung der zugelassenen Anwendungsgebiete sowie der Marktsituation der Wirkstoffe hingegen keine Einschränkungen von Therapiemöglichkeiten.

49. Einwand:

Rechtlich relevante Veränderung der Sachlage durch Zulassung von Infliximab

UCB

[...] Nach Kenntnisstand der UCB Pharma ist der fünfte Wirkstoff der Gruppe der TNF-alpha-Inhibitoren, Infliximab, bisher nicht in den gemeinsamen Anwendungsgebieten für die subkutane Verabreichungsform zugelassen. Eine positive Bewertung des Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) hierzu liegt jedoch vor, so dass mit einer Zulassung in Kürze – womöglich bereits im November 2019 – zu rechnen ist. Dies führt zur zwingenden Konsequenz, dass der G-BA bei der gegenständlichen Gruppenbildung ohne die Einbeziehung des Wirkstoffes Infliximab nicht alle sachlich relevanten Gesichtspunkte heranziehen konnte. Zudem macht dies die Gruppenbildung bei zukünftiger Zulassung von Infliximab rechtswidrig, da dieser Wirkstoff aus Gründen der Gleichbehandlung in die Festbetragsgruppe der TNF-alpha-Inhibitoren einzubeziehen ist:

- Als Wirkstoff mit pharmakologisch-therapeutischer Vergleichbarkeit ist Infliximab gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V in die Gruppe der TNF-alpha-Inhibitoren aufzunehmen.
- Ein Grund, diesen von der Gruppenbildung auszunehmen, ist nicht ersichtlich. Insbesondere kann diesbezüglich nicht argumentiert werden, dass für den Wirkstoff Infliximab bereits eine Festbetragsgruppe besteht, denn dies ist

bekanntlich auch für den ebenfalls in die Gruppe einbezogenen Wirkstoff Etanercept der Fall.

- Das gesetzgeberische Ermessen ist in diesem Fall aufgrund der Veränderung der Sachlage durch Zulassung von Infliximab auf Null reduziert, da keine andere Entscheidung als die Einbeziehung auch dieses Wirkstoffs in die Gruppe der TNF-alpha-Inhibitoren rechtmäßig sein kann.

Eine Bildung der Gruppe der TNF-alpha-Inhibitoren ohne den Wirkstoff Infliximab würde für alle anderen pharmazeutischen Unternehmer – und damit auch für die UCB Pharma – eine ungerechtfertigte Diskriminierung darstellen, den Grundsatz des Rechts auf fairen Wettbewerb gemäß Artikel 12 Abs. 1 GG i. V. m. Art. 3 Abs. 1 GG verletzen und demnach rechtswidrig sein.

Aufgrund seiner Beobachtungs- und Korrekturpflicht wäre der G-BA somit gehalten, seinen Beschluss über die Bildung der Festbetragsgruppe jedenfalls mit Zulassung von Infliximab als subkutane Darreichungsform in den gemeinsamen Anwendungsgebieten aufzuheben oder zu ändern. Eine Bildung der Gruppe zum jetzigen Zeitpunkt kann demzufolge weder rechtmäßig noch zweckmäßig sein.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 48. Die Zulassung einer subkutanen Darreichungsform führt nicht zur Änderung der Bewertung des G-BA dahingehend, dass es bei Einbeziehung von Infliximab unter Berücksichtigung der zugelassenen Anwendungsgebiete und der Marktsituation zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten kommen könnte. Demnach ist in Ausübung des Ermessens bei Zuschnitt, Auswahl und Zeitpunkt der Festbetragsgruppenbildung eine unterschiedliche Behandlung in Bezug auf den Wirkstoff Infliximab gerechtfertigt. Dieser weist im Vergleich zu den in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffen Besonderheiten auch in Bezug auf die einer jeden Festbetragsgruppe zugrunde zu legende Marktsituation auf, die eine Ausnahme für Infliximab auch im Vergleich zu den übrigen TNF-alpha-Inhibitoren der Gruppe 1 in Stufe 2 untereinander rechtfertigt.

50. Einwand:

Verstoß gegen gesetzlichen Auftrag des § 129 Abs. 1a SGB V

Pfizer

Die Bildung einer Festbetragsgruppe gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V beruht auf der Annahme, dass die in die Gruppe einbezogenen Präparate bei der ärztlichen Verordnungsentscheidung medizinisch-therapeutisch gleichwertig und regelhaft gegeneinander austauschbar sind. Indem der G-BA ausweislich der vorliegenden Tragenden Gründe jedoch auch Biosimilars zu den Wirkstoffen Adalimumab und Etanercept in die Gruppe einbeziehen möchte, verstößt dies gegen § 129 Abs. 1a SGB V. Denn diese durch das GSAV kürzlich eingeführte Vorschrift sieht vor, dass der G-BA diese vertragsärztliche Austauschbarkeit bis zum 16. August 2020 erst noch in einem gesonderten Verfahren bewerten und entsprechende Hinweise für die Vertragsärzte in einer Arzneimittel-Richtlinie geben muss. Infolgedessen dürfte die der Festbetragsgruppenbildung zugrundeliegende Annahme einer medizinisch-therapeutischen Austauschbarkeit von Adalimumab- und Etanercept-Biosimilars zu ihren Bezugsarzneimitteln die gesetzliche Grundlage entzogen sein. [...]

UCB

[...] Indem der G-BA somit augenscheinlich die Voraussetzung des § 35 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V (pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit) für diese Wirkstoffe für gegeben erachtet, setzt er die Originale mit ihren Biosimilars gleich und hält sie offensichtlich für in der Regel gegeneinander austauschbar.

Diese Bewertung läuft dem oben dargelegten Auftrag der in § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V neu eingeführten Regelung massiv zuwider. Schließlich soll die Austauschbarkeit von Biosimilars und Originalen sowohl grundsätzlich als auch hinsichtlich ihres Umfangs vom G-BA in einem gesonderten Verfahren bewertet und nicht in einer Entscheidung über die Bildung einer speziellen Festbetragsgruppe vorweggenommen werden.

Solange die Austauschbarkeit von Originalen und Biosimilars vom G-BA nicht abschließend auf Grundlage der noch zu sammelnden medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und Erfahrungen bewertet worden ist und in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V keine Hinweise bestimmt worden sind, erfolgt eine Gleichsetzung von Originalen mit Biosimilars ohne gesetzliche Grundlage.

Bewertung:

Die Aut-idem-Regelung nach § 129 Abs. 1 SGB V ist vom Instrument der Festbetragsgruppenbildung zu differenzieren.

Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne der Aut-idem-Regelung beliebig bei einer Patientin / einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

51. Einwand:

Einbindung medizinischer Fachverbände

Abbvie

Insgesamt hätte Abbvie es für sinnvoll erachtet, dass relevante medizinische Fachverbände, die zur pharmakologisch therapeutischen Vergleichbarkeit der Präparate weitergehend Stellung hätten nehmen können, vom G-BA angeschrieben worden wären. Der Einsatz der unterschiedlichen TNF-alpha-Inhibitoren umfasst rheumatologische, dermatologische, gastroenterologische, ophthalmologische sowie pädiatrische Anwendungsgebiete. Insofern hätten wir es begrüßt, die entsprechenden Fachverbände aktiv mit einzubinden.

Bewertung:

Der Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA sowie im Bundesanzeiger veröffentlicht. Insofern stand allen Fachverbänden die Möglichkeit offen, eine schriftliche Stellungnahme abzugeben.

Die in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Einwände wurden bereits mit den schriftlichen Stellungnahmen bewertet.

Soweit von den Stellungnehmern ergänzend auf nichtinterventionelle Studien oder Real-World-Daten verwiesen wird, so ist darauf hinzuweisen, dass diese für den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung methodisch nicht ausreichend sind.

Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

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

**hier: Festbetragsgruppenbildung –
TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. August 2020
von 13:00 Uhr bis 14:07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Wolff
Herr Rath

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Herr Prof. Dr. Ebert
Frau Brüggemann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Herr Röhrer
Herr Tremmel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Fresenius Kabi Deutschland GmbH:**

Herr Fister
Herr Dr. Gotthardt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Hexal AG:**

Herr Dr. Müller
Herr Poß

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Löffler
Herr Junker

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

Frau Dr. Tafferner
Frau Dr. Spohr

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

Frau Büchel
Herr Werner

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

Herr Dr. Klaus
Herr Lucht-Scheying

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

Herr Dr. Dombrowsky
Herr Mayer

Angemeldeter Teilnehmer **BIO Deutschland e. V.:**

Herr Kahnert

Angemeldete Teilnehmerin des **Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller e. V.:**

Frau ten Haaf

Angemeldeter Teilnehmer **Pro Generika e. V.:**

Frau von Schorlemer

Beginn der Anhörung: 13:14 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie herzlich mit einiger Verzögerung und einem gewissem Grundaggressionspotenzial, das aber nicht Ihnen, sondern der Technik am heutigen Tage gilt, zu dieser Anhörung, die Gott sei Dank die letzte Anhörung heute ist. Danach haben wir nur noch eine Beratung im Unterausschuss mit 40 Tagesordnungspunkten. Ich begrüße Sie zur Anhörung Festbetragsgruppenbildung Anlage IX, hier TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2. Wir haben hier ein schriftliches Stellungnahmeverfahren eingeleitet. In diesem schriftlichem Stellungnahmeverfahren haben wir Stellungnahmen erhalten von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, BIO Deutschland e.V., Biogen GmbH, Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V., Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Hexal AG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG, Mylan Germany GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Pro Generika e.V., Sanofi-Aventis GmbH und UCB Pharma GmbH.

Ich muss zunächst, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Es müssten jetzt zugeschaltet sein: für AbbVie Deutschland Herr Dr. Wolff und Herr Rath, ja, für Amgen Herr Prof. Dr. Ebert und Frau Brüggemann, ja, für Biogen Herr Röhrer und Herr Tremmel, ja, für Fresenius Kabi Herr Fister und Herr Dr. Gotthardt – okay, danke –, für Hexal Herr Dr. Müller und Herr Poß, ja, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Löffler und Herr Junker, für Mundipharma Frau Dr. Tafferner und Frau Dr. Spohr, für Mylan Frau Büchel und Herr Werner, ja, danke, für Pfizer Herr Dr. Klaus und Herr Lucht-Scheying, für UCB Herr Dr. Dombrowsky und Herr Mayer, ja, für BIO Deutschland Herr Kahnert, für den BAH Frau ten Haaf und Frau von Schorlemer für Pro Generika – wunderbar. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann möchte ich kurz einführen, damit wir, falls es dafür Bedarf gibt, eine Fragerunde an den Anfang stellen können. Wir haben alle Ihre Stellungnahmen gelesen. Wir haben uns damit beschäftigt, insofern brauchen wir das ganze Konglomerat von Einwänden nicht noch einmal im Einzelnen darzustellen. Es hat Einwände der Stellungnehmer gegeben, bezogen auf Unterschiede in der Molekülstruktur, auf Fc-Region, Wirkmechanismus, Herstellungsvarianten. Es werden Unterschiede in der Pharmakokinetik ins Feld geführt, die einer Festbetragsgruppenbildung entgegenstehen könnten. Es werden Unterschiede in der Immunogenität vorgetragen. Es wird auf Unterschiede in den Anwendungsgebieten hingewiesen. Es wird auf die übliche und spezielle Problematik der Behandlung von Kindern und Jugendlichen hingewiesen. Eine Reihe von Einwänden betrifft die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit. Es wird darauf hingewiesen, dass bei der Festbetragsgruppenbildung die Berücksichtigung von Komorbiditäten am Ende des Tages zu Verwerfungen führen könnte. Es wird auf Unterschiede in den Nebenwirkungen, therapeutische Verbesserung hingewiesen. Es wird vorgetragen, dass es keine Langzeitstudien zur Vergleichbarkeit gebe und dann wird bezogen auf die Vergleichsgrößenbestimmung, mit der wir uns auch beschäftigen, vorgetragen, dass die Vermengung unterschiedlicher Anwendungsgebiete, Applikationsfrequenzen und Dosierungen von Wirkstoffen in der gleichen Festbetragsgruppe kritisch sei.

Es wird vorgetragen, dass zur Berechnung der Therapieintervalle nicht alle Anwendungsgebiete aufgeführt würden. Dann wird vorgetragen, dass alternative Dosierungsschemata nicht gleichermaßen über alle Wirkstoffe aufgenommen worden seien,

und dass Unterschiede zwischen Initial- und Dauertherapie oder zwischen Mono- und Kombinationstherapien nicht berücksichtigt würden. Bei Certolizumab pegol wird ins Feld geführt, dass die Berechnungsmethode zu dem Ergebnis führe, dass unter Berücksichtigung der Gesamtwirkstärke und Packungsgröße zwei Wirkstärken festgestellt würden, obwohl es in therapeutischer Hinsicht nur eine Wirkstärke, nämlich die von 200 Milligramm gebe. Es wird vorgetragen, dass bei der Ermittlung der therapiefreien Tage die Versorgungsrealität außer Acht gelassen worden sei; denn der tatsächliche Verordnungszyklus je Patient bliebe unbeachtet.

Es werden sonstige Einwände erhoben, die freie Preisbildung, Rabattverträge und Konditionsvereinbarungen betreffen und darauf hinweisen, dass bereits ein bestehender Wettbewerb existiere, der auch gewährleistet sei. Ein Festbetragsystem vor Beginn des eigentlichen Wettbewerbs mit Biosimilars hemme die freie Preisbildung und nähme Biosimilars ihren Wettbewerbsvorteil. Dann wird darauf hingewiesen, dass der Arzt das verordnete biologische Arzneimittel namentlich benennen müsse, um sicherzustellen, dass der Patient in der Apotheke genau das verordnete Produkt bekomme. Dies sei umso wichtiger bei Arzneimitteln, die sich der Patient selbst verabreiche. Vor allem die Fertigungsunterschieden zwischen den Herstellern erheblich, was einer Austauschbarkeit entgegensteht. Das Argument haben wir schon bei der Anhörung vor zwei oder drei Wochen gehört, als es um die Austauschbarkeit von Biosimilars ging. Das hat mich ein wenig an die COPD-Applikationsgeräte erinnert, bei denen wir das schon hunderte Male diskutiert haben. Dann wird darauf hingewiesen, dass es nicht nachvollziehbar sei, weshalb Infliximab nicht eingruppiert werde, aber dem gegenüber der Wirkstoff Etanercept, für den ebenfalls eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 bestehe. Es wird darauf hingewiesen, dass Infliximab inzwischen auch für die subkutane Verabreichungsform zugelassen sei.

Das sind im Wesentlichen die unterschiedlichen Bereiche, die in den Stellungnahmen adressiert sind. Ich glaube, wir sollten zunächst einmal den Bänken oder der Patientenvertretung die Möglichkeit geben, Fragen zu stellen. Wie gesagt, wir haben die Stellungnahmen alle gelesen. Danach würde ich den Stellungnehmern die Möglichkeit geben, ihre Einwände und ihre Aspekte bezüglich der Einbeziehung oder Ausgruppierung von speziell für Kinder zugelassenen Wirkstoffen noch einmal zu erläutern und zu konkretisieren. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt, von dem wir uns heute ein genaues Bild verschaffen sollten.

Erste Maßnahme jetzt, Frage an die Patientenvertretung und die Bänke: Haben Sie bezogen auf die Stellungnahmen konkrete Nachfragen, die wir jetzt vorziehen könnten, oder sollen wir den pharmazeutischen Unternehmen oder den Stellungnehmern die Möglichkeit geben, kurz zu den Kinderwirkstärken und möglicherweise zu anderen Punkten, die für sie relevant sind, Stellung zu nehmen? Wer möchte von den Bänken? – Von den Bänken gibt es keine Fragen, von der PatV auch nicht. Dann würde ich bezogen auf Etanercept, Adalimumab und Golimumab die Stellungnehmer bitten, konkret zu den Kinderwirkstärken, zu der Einbeziehung oder Ausgruppierung von speziell für Kinder zugelassenen Wirkstärken ihre Einwände noch einmal zu präzisieren. Das ist der Punkt, den ich zunächst vor die Klammer ziehen möchte, bevor ich dann den Stellungnehmern die Möglichkeit geben würde, auch zu anderen Gesichtspunkten Stellung zu nehmen. Wer möchte dazu? – Frau Hörsken.

Frau Hörsken: Ich hätte Frau Teupen zugestimmt, dass wir erst einmal die pharmazeutischen Unternehmer zu Wort kommen lassen. Wir haben die Bitte, ob Sie bei Ihren Ausführungen

noch einmal konkret auf die Aussage zu Adalimumab bezüglich der Kinderdosierung etwas ausführlicher eingehen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hörsken. Wer möchte von den pU oder den sonstigen Stellungnehmern beginnen? – Herr Wolf, bitte.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Zu der letzten Frage: Ich glaube, bei Kinderindikationsbereichen zeigen sich die Unterschiede der gesamten Wirkstoffe, die wir in dieser Gruppe betrachten, grundsätzlich relativ gut. In der Tat ist es so, dass wir bei den Kinderwirkstoffen eine Formulierung haben, die 20 Milligramm ... (akustisch unverständlich), die im Prinzip ausschließlich Adalimumab innerhalb dieser Gruppe hat, nämlich bei pädiatrischen Uveitis-Patienten, bei Akne inversa-Patienten ab zwölf Jahren, auch bei Morbus Crohn. Das sind Indikationsgebiete, gerade bei jüngeren Kindern, in denen, zumindest bei Uveitis und Crohn, die 20 Milligramm zur Anwendung kommen, die sonst von keinem anderen Wirkstoff in dieser Gruppe abgedeckt werden, und wo wir teilweise keine weiteren zugelassenen Wirkstoffe haben. Ganz konkret ist das bei der Uveitis der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte weiter ausführen?

Herr Lucht-Scheying (Pfizer): Ich kann gern weitermachen.(akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, bitte noch einmal. Es hallt ganz fürchterlich. Bitte alle stummschalten. – Bitte.

Herr Lucht-Scheying (Pfizer): Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lucht-Scheying, irgendwo hängt Ihr Mikro in der Luft oder wir haben ein Problem. Wir sehen zwar, dass Sie jetzt aktiv sind, hören aber nichts. Können wir Wortmeldungen über den Chat bitte mit X durchgeben? Dann müssen wir irgendwie das Problem mit Herrn Lucht-Scheying lösen. Herr Lucht-Scheying, Sie sind online, aber wir verstehen nichts. Wir hören nur irgendwelches Gerappel. Ich weiß nicht, wie es den anderen Teilnehmern außerhalb dieses wunderbaren, abgedunkelten Raumes geht, der einen gruffähnlichen Charakter hat. Vielleicht versteht jemand anderes Herrn Lucht-Scheying, der möge uns das per Chat mitteilen. Vielleicht sind nur wir vom Rest der Welt abgekapselt.

(Es sind nur laute störende Geräusche zu hören.)

Ich mache das jetzt noch 30 Sekunden, dann breche ich die Anhörung ab. Ich höre und sehe niemanden mehr, außer mich selbst. Ich bitte Sie um Verständnis, wir unterbrechen für drei Minuten, und versuchen während dieser Zeit, die Funktionalität herzustellen. Versteht man mich?

(Unterbrechung von 13:33 bis 13:35 Uhr)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir versuchen es noch einmal, zum letzten Mal, sonst müssen wir die Anhörung abbrechen, weil wir auch gewisse gesetzliche Mindeststandards einhalten sollten – nicht nur müssen, sondern auch sollten. Darauf lege ich Wert. Wir waren jetzt bei einer Wortmeldung der Firma Pfizer. Herr Lucht-Scheying hatte sich gemeldet. Bin ich zu verstehen? – Ja. Herr Lucht-Scheying hatte sich gemeldet, es ging um die

Kinderdarreichungsformen. Haben wir Herrn Lucht-Scheying wieder an Bord? – Herr Lucht-Scheying, hören Sie uns? Er hat sich wahrscheinlich ausgeloggt und kommt jetzt wieder rein. Wer möchte sonst noch etwas dazu sagen? – Herr Junker, bitte. Sobald Herr Lucht-Scheying wieder da ist, bitte Signal an mich, weil ich in der blöden Situation bin, dass mein Laptop heute Morgen deaktiviert werden musste. Wir machen das jetzt so. Herr Junker, bitte.

Herr Junker (MSD): Hören Sie uns?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir hören Sie sehr gut.

Herr Junker (MSD): Bitte entschuldigen Sie diese technischen Probleme. Das ist uns auch sehr unangenehm. Aber wir freuen uns, wenn Sie uns jetzt hören können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie brauchen sich nicht dafür zu entschuldigen, Herr Junker.

Herr Junker (MSD): Ich glaube, wir sind zentral gemutet worden, deshalb spreche ich jetzt über meinen Laptop. Können Sie mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Junker (MSD): Wunderbar. Wir haben in unserer Stellungnahme zum Thema Kinderzulassung vor allem darauf aufmerksam gemacht, dass uns nicht klar ist, warum der G-BA einzelne Kinderprodukte in die Festbetragsgruppe aufgenommen hat und andere nicht. Das geht für uns aus der Stellungnahme nicht hervor. Wir haben selbst mit Simponi 45 Milligramm ein Kinderprodukt, zu dem Frau Löffler vielleicht etwas mehr sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Bitte schön.

Frau Dr. Löffler (MSD): Wir haben einen Autoinjektor, der ab zwei Jahren zugelassen ist. Das Interessante daran ist, dass die Dosierung gewichtsabhängig ist. Das heißt, man kann bis zu einem Gewicht von 40 Kilogramm sehr maßgenau das Simponi Golimumab (akustisch unverständlich). Alle Kinder über 40 Kilogramm können mit 50 Milligramm behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Löffler. – Ich habe jetzt Herrn Lucht-Scheying, der wieder unter uns ist. Wir begrüßen Sie als Call-in-Benutzer. Herr Lucht-Scheying, bitte.

Herr Dr. Klaus (Pfizer): Pascal Klaus von Pfizer Pharma, ich werde sprechen. – Es geht um die Kinderindikationen. Da ist es so, dass Etanercept genau wie die anderen Mitbewerber Adalimumab und Golimumab für die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis zugelassen ist. Das Besondere bei Etanercept ist, dass da für Kinder ab zwei Jahre auch die Zulassung für die erweiterte Oligoarthritis vorliegt und die Psoriasis-Arthritis bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren. Da gibt es die Darreichungsform der 25 Milligramm Pulver und Lösungsmittel. Das bedeutet, dass man für diese Kinder das Präparat gewichtsadaptiert zubereiten und verabreichen kann. Das wäre ohne Etanercept nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Gibt es weitere Vorträge dazu? – Das ist nicht der Fall. Dazu gibt es keine Wortmeldungen. Wir kommen zu weiteren, aus Ihrer Sicht wichtigen Punkten. Wie gesagt, uns geht es darum, noch einmal die zentralen Punkte herauszuarbeiten und keine Grundsatzdiskussion zu führen, weil wir die Stellungnahmen zur Kenntnis genommen haben. Wer möchte noch bestimmte Punkte adressieren? – Sonst würde ich die Stellungnehmer der Reihe nach aufrufen und ihnen die Möglichkeit geben, die aus ihrer Sicht wichtigsten Punkte zu benennen. – Ich sehe keine Wortmeldungen, dann fange ich mit AbbVie an. Was ist aus Ihrer Sicht an zentralen Punkten, die ich eben benannt habe, die Gegenstand der Stellungnahmen sind, von besonderer Bedeutung? Worauf möchten Sie in Ergänzung Ihrer schriftlichen Stellungnahme noch besonders hinweisen? AbbVie, wer möchte?

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Auch wenn Sie keine Grundsatzdiskussion aufmachen wollten, würden wir noch einmal in den Raum stellen, dass es sich bei den vier Wirkstoffen, die hier aufgerufen wurden, um strukturell vollständig unterschiedliche Molekülstrukturen handelt. Aus unserer Sicht ist hier eine pharmakologische Vergleichbarkeit der Wirkstoffe nicht gegeben und damit letztlich auch nicht die Basis für eine Festbetragsgruppe der Stufe 2. Wir haben ein Fab-Fragment mit Certolizumab, zwei Moleküle, die vollhumane Antikörper sind, und ein Fusionsprotein mit Etanercept. Das heißt, Sie haben vollkommen unterschiedliche Strukturen bei diesen Wirkstoffen. Das hat Auswirkungen – das steht nicht nur auf dem Papier – beispielsweise bei der Frage, ob man lösliches oder auch membrangebundenes TNF neutralisieren kann. Die monoklonalen Antikörper können beides. Ein Fusionsprotein kann beispielsweise nur eines. Certolizumab pegol ist beispielsweise ein Molekül mit einem deutlich geringeren Molekulargewicht, kaum plazentagängig. Es sind Unterschiede in den Strukturen, die aus unserer Sicht dazu führen, dass diese Präparate eigentlich nicht als vergleichbar anzusehen sind, in dem Sinne die ... (akustisch unverständlich), die unterschiedliche Bindungsaffinitäten haben. Das zeigen ... (akustisch unverständlich) -raten, Homogenität, Antikörperbildung. Das kommt alles als Folge dessen. Das Ganze hat letztlich nicht nur eine wissenschaftliche Relevanz, sondern auch im Alltag. Das sehen Sie daran, wie unterschiedlich diese Wirkstoffe auf unterschiedliche Indikationsgebiete wirken. Beispielsweise sorgt die Frage, dass man nicht membrangebundenes TNF binden kann, dafür, dass Etanercept nicht in der Mukosa wirkt und dementsprechend auch nicht bei gastrointestinalen Erkrankungen.

Das heißt, Sie haben große pharmakologische Unterschiede, die eine sehr große klinische Relevanz haben. Damit sind für uns letztlich die Voraussetzungen für eine Stufe 2, wie sie in den Verfahrensvorgaben des G-BA sind, nicht gegeben. – Von den Ausgestaltungsfragen, ob Kinder mit hinein sollen oder nicht, aber die Gruppe, wie sie dasteht, ist aus unserer Sicht letztlich so nicht abbildbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wolff, für diesen grundsätzlichen Einwand, den ich auch erwähnt hatte. Dann Amgen. Wer möchte für Amgen?

Frau Brüggemann (Amgen): Wir betonen nur noch einmal den Punkt mit den Kinderpackungen, dass uns die Nachvollziehbarkeit und die Konsistenz mit dem Umgang nicht ganz klar waren. Ansonsten haben wir keine Anmerkungen, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Biogen.

Herr Röhrer (Biogen): Ich möchte mich den Vorrednern anschließen, was die Kinderstärken betrifft. Darüber hinaus haben wir keine ergänzenden Punkte zu unserer schriftlichen Stellungnahme. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Fresenius Kabi.

Herr Dr. Gotthardt (Fresenius Kabi): Wir möchten gern die Position von AbbVie unterstützen. Darin war eigentlich alles enthalten, was man sich wünschen kann. Ergänzend kann man sagen, dass es Studien gibt, die mit vielen Patienten gezeigt haben, dass mit Etanercept das Risiko, eine CED zu entwickeln, viel größer ist bei Patienten, die für Rheuma behandelt werden. Es gibt in großen Patientenkollektiven durchaus Daten, die gezeigt haben, dass es da eine Unterschiedlichkeit gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gotthardt. Für Sie war alles drin, was man sich wünschen kann. Wir werden zu prüfen haben, ob wir die Wünsche erfüllen können, sprich: ob die Voraussetzungen gegeben sind oder nicht. Das ist die entscheidende Frage hinsichtlich der Molekülstruktur usw. – Dann Hexal.

Herr Dr. Müller (Hexal): In Ergänzung zu den bereits im Vorfeld getätigten Ausführungen der Kollegen noch einmal die Einschränkung der Therapiemöglichkeiten. Adalimumab ist innerhalb dieser zu betrachtenden Gruppe der einzige TNF-alpha-Inhibitor mit singulären Indikationsgebieten, wie Akne inversa, Uveitis, sowohl bei Erwachsenen als auch Kindern, und auch nicht zu vergessen den Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern. Ergänzend noch: Die Ausführung bezüglich der unterschiedlichen Molekülstruktur zeigt sich auch hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile. So hat zum Beispiel der IQWiG-Abschlussbericht „A16-70 Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei der rheumatoiden Arthritis“ festgestellt, dass es signifikante Unterschiede im Sicherheitsprofil gibt, auch in der aktuellen Publikation von Frau Wieseler. Es zeigte sich, dass Certolizumab im Vergleich zu Adalimumab und Etanercept signifikant in den Endpunkten der schweren SAE bzw. Infektionen Etanercept und Adalimumab unterlegen ist – und das alles mit einem Harm von einem dreifach erhöhten Risiko.

Ergänzend noch einmal: Es zeigte sich, dass es gerade bezüglich der Strukturen Unterschiede gibt. Certolizumab zeigt im Vergleich zu Infliximab – Infliximab zwar nicht innerhalb dieser Festbetragsgruppe betrachtet, aber trotzdem hinsichtlich der Struktur – Golimumab hinsichtlich der Aminosäuresequenz identisch, dass auch hier noch einmal ein 16-fach erhöhtes Risiko besteht für die Infektionen und auch Golimumab im Vergleich zu Infliximab. Man sieht, dass es hinsichtlich der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit nicht gegeben ist; denn es gibt Unterschiede hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller. – MSD.

Frau Dr. Löffler (MSD): Können Sie uns verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, mit etwas Hall geht es. Probieren Sie es noch einmal, Frau Löffler. – Jetzt ist MSD weg. Dann gebe ich an Mundipharma weiter, MSD ziehen wir nach.

Frau Dr. Tafferer (Mundipharma): Wir haben aktuell keine weiteren Ergänzungen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Frau Dr. Löffler (MSD): Wir versuchen es noch einmal.

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

Frau Dr. Löffler (MSD): Können Sie uns einigermaßen gut verstehen, Herr Hecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich kann Sie verstehen.

Frau Dr. Löffler (MSD): Von unserer Seite gibt es drei Argumente, weshalb wir denken, dass wir mit Golimumab in die Festbetragsgruppe eingruppiert werden (akustisch unverständlich) der TNF-alpha-Inhibitoren abzeichnet. Der erste Punkt ist das Therapieintervall. Golimumab wird alle vier Wochen bzw. einmal im Monat gegeben. Die anderen TNF-alpha-Inhibitoren, zum Beispiel Adalimumab, werden alle 14 Tage gegeben, Etanercept einmal die Woche. Dadurch ergibt sich eine Frequenz von 26 und 52 Mal. Bei Golimumab ist es zwölf bis 13 Mal im Jahr. Dadurch sehen wir einen deutlichen Gewinn an Lebensqualität und eine wesentlich geringere Beeinträchtigung des Alltags des Patienten. Das ist der eine Punkt, der uns wichtig ist.

Der zweite Punkt ist das Thema Anti-Drug Antibodies. Hier sehen wir aus den vorliegenden Daten, dass das ... (akustisch unverständlich) von Anti-Drug Antibodies bei Golimumab sehr gering ist, bei 3,8 % im Vergleich zu Adalimumab bei 11,9 %. Das Problem mit den Anti-Drug Antibodies ist, dass es häufig zu sekundärem Wirkverlust kommt und dass dadurch, was die Therapie angeht, entweder auf einen anderen TNF-Inhibitor oder auf einen anderen mode of action gewechselt werden muss.

Der dritte Punkt ist die Anwendung im klinischen Alltag. Wir haben zu allen zugelassenen Indikationen nichtinterventionelle Studien durchgeführt, die Anwendbarkeit im klinischen Alltag belegt und viele Real-World-Daten generiert. Auch hier ein kurzes Beispiel: ... (akustisch unverständlich)-Studie RA-Patienten. Es ging um die Workability und die krankheitsspezifischen Fehltage. Patienten hatten vor der Behandlung mit Golimumab 16 Fehltage innerhalb von sechs Monaten. Das konnte nach einer zweijährigen Behandlung auf vier Fehltage in sechs Monaten reduziert werden. Wir sehen, dass dadurch die Patienten Reported Outcomes stark verbessert wurden, was ein Gewinn für den Patienten ist, was seinen Alltag betrifft.

Mit diesen drei Argumenten, Therapieintervall, Anti-Drug Antibodies und Real-World-Daten wollen wir es erst einmal bewenden lassen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Löffler, für diese drei konkreten Punkte. Dann haben wir Mylan Germany GmbH. Frau Büchel oder Herr Werner, wer möchte?

Herr Werner (Mylan): Wir hatten uns in unserer Stellungnahme stark auf das Thema Adalimumab konzentriert und unsere Bedenken gegen die Einbeziehung in die entsprechende Festbetragsgruppenbildung geäußert. Zu diesen Dingen, die wir in unserer Stellungnahme

aufgeführt haben, sind zum Teil ergänzende Argumente von den anderen Firmen dargestellt worden. Insofern hätten wir im Moment auch nichts weiter zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Werner. – Dann Pfizer, Herr Klaus, bitte.

Herr Dr. Klaus (Pfizer): Es wurde vieles gesagt, was wir ähnlich sehen, was zum Beispiel die pharmakogenetische und pharmakodynamische Vergleichbarkeit angeht. Wir sind ebenso der Auffassung, dass hier sehr große Unterschiede bestehen. Darüber hinaus gibt es wichtige klinische Unterschiede. Es ist so, dass für Etanercept zum Beispiel bei der rheumatoiden Arthritis eine hervorragende Datenlage für die Monotherapie vorliegt, auch was die radiologische Progression und die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit angeht. Das spiegelt sich auch so in der Fachinfo wider. Auch die Monotherapie bei hoher Krankheitsaktivität kann bei MTX-naiven Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in Monotherapie behandelt werden. Das betrifft aber auch Patienten mit Komorbiditäten, zum Beispiel Patienten mit Herzinsuffizienz, Stadium NYHA III bis IV, Patienten mit einer Nieren- oder Leberinsuffizienz, wo Etanercept gut verträglich ist und wo Daten vorliegen, dass es gegeben werden kann. Es konnte durch viele klinische Daten aus sowohl klinischen Studien als auch Anwendungsstudien, Beobachtungsstudien mit großen Registern gezeigt werden, dass Etanercept einen großen Vorteil hat, was Infektionen angeht, insbesondere die schwerwiegenden Infektionen. Aber auch bei der Tuberkulose hat Etanercept ein deutlich geringeres Risiko für die Reaktivierung einer Tuberkulose, ähnlich für Herpes zoster. Das sind alles Dinge, die für die Patienten von großer Bedeutung sind.

Außerdem ist es so, dass Etanercept eine geringe Immunogenität mit der praktischen Konsequenz hat, dass de facto keine neutralisierenden Antikörper gegeben werden, was wiederum bedeutet, dass es in der Monotherapie gegeben werden kann und eine lange Therapiepersistenz vor Ort möglich ist. Auch hat es eine kurze Halbwertszeit, die kürzeste Halbwertszeit von allen Präparaten, was bedeutet, dass man es beenden kann, wenn zum Beispiel unvorhergesehene Ereignisse wie eine Operation anstehen, und das Präparat schon nach kurzer Zeit aus dem Körper heraus ist.

Wie schon die Vorredner sagten: Das IQWiG hat eingeschätzt, dass es deutliche Unterschiede zwischen den Präparaten gibt, wie zum Beispiel der Vorteil gegenüber Certolizumab, was die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder die Infektionen betrifft.

Herr Lucht-Scheying (Pfizer): Ich möchte den Punkt, den wir schon in unserer Stellungnahme adressiert haben, noch ergänzend ausführen, dass ein Festbetrag die Austauschbarkeit auf Arzzebene ermöglicht, die Präparate als therapeutisch gleichwertig angesehen werden. Diese Festbetragsgruppe widerspricht daher aus unserer Sicht dem laufenden Verfahren zur Regelung der Austauschbarkeit auf Arzzebene, wozu wir am 16. August wahrscheinlich Näheres wissen. Vielleicht hat sich der Punkt dann erledigt. Aber an sich sind diese zwei Regelungen für uns zum jetzigen Zeitpunkt nicht vereinbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann UCB.

Herr Mayer (UCB): Ich kann mich den Vorrednern nur anschließen. Ich glaube, die Heterogenität dieser Substanzen ist klargeworden, die unserer Ansicht nach gegen eine

Festbetragsgruppe 2 spricht. Ansonsten kann ich nur auf unserer schriftliche Stellungnahme verweisen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mayer. – Dann habe ich Herrn Kahnert von BIO Deutschland e. V.

Herr Kahnert (BIO Deutschland): Vielen Dank. – Ich wollte nur noch einen kleinen Punkt aufrufen, die Bioverfügbarkeit. Wir hatten in der Stellungnahme darauf hingewiesen. Dazu findet sich keine Ausführung. Ich lese den § 35 Abs. 1 Satz 2 aber so, dass entweder das eine oder das andere, sprich unterschiedliche Bioverfügbarkeit oder ... (akustisch unverständlich, kein Ton) verweisen. Der Rest steht in der Stellungnahme. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kahnert. – Dann Frau ten Haaf vom BAH.

Frau ten Haaf (BAH): Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. – Ich möchte noch einmal darauf eingehen, dass Kinderarzneimittel von der Festbetragsgruppenbildung ausgenommen werden sollten. Wir haben in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Unterlagen für die Stellungnahme hinsichtlich der Eingruppierung von Fertigarzneimittelpackungen in die Gruppenbeschreibung intransparent sind. Ich möchte noch einmal sagen, dass in dem Sinne nicht transparent ist, welche Arzneimittel ausgenommen und welche in die Berechnung eingeschlossen worden sind. – Das war es erst einmal, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau ten Haaf. – Frau von Schorlemer für Pro Generika.

Frau von Schorlemer (Pro Generika): Herzlichen Dank. Ich möchte mich meinen Vorrednern ebenfalls anschließen, die alle wesentlichen Punkte schon genannt haben und auch noch einmal auf die Nichtnachvollziehbarkeit der Einbeziehung der Kinder ... (akustisch unverständlich) besonders hinweisen, weil nicht klar ist, warum für Adalimumab nicht die gleiche Methodik angewendet wurde, wie beispielsweise für Etanercept. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau von Schorlemer. – Jetzt frage ich noch einmal die Bänke und die Patientenvertretung: Gibt es von Ihnen Wortmeldungen, Nachfragen, Anmerkungen? – Herr Clausen, PatV.

Herr Dr. Clausen: Ich wollte noch einmal bezüglich der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit nachfragen. Wir haben gehört, chemisch verwandt sind die Stoffe nicht gerade. Dann ist bezüglich unterschiedlicher Nebenwirkungen auf den IQWiG-Bericht eingegangen worden, aber auch in den Fachinformationen werden Unterschiede erwähnt. Zum Beispiel stehen Knochenbrüche bei Golimumab als häufig, und Leukopenie steht entweder sehr häufig bei Humira oder bei Enbrel nur als gelegentlich. Sie sind aber nicht auf diese Unterschiede eingegangen. Hat das einen bestimmten Grund? Trauen Sie den Informationen in den Fachinformationen nicht, oder warum wurden diese jetzt nicht angeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): An wen richtet sich die Frage?

Herr Dr. Clausen: Letztendlich haben mehrere Stellungnehmer gesagt, dass die Nebenwirkungen unterschiedlich sind, aber keiner ist auf die Fachinformationen eingegangen, zum Beispiel der Hersteller von Golimumab oder von Humira. AbbVie wäre es dann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte jemand darauf replizieren? – Es gibt keine Antwortmeldung.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Wir sind tatsächlich nicht auf jede einzelne Differenz, die zwischen diesen Wirkstoffen in der Fachinformation steht, eingegangen, weil für uns auf der höheren Ebene noch dermaßen viele große Unterschiede zwischen diesen Wirkstoffen bestehen, was sich dann auf einzelne Sachen auswirkt wie die von Ihnen genannten Beispiele, aber beispielsweise auch in der Rheumatologie, wie auch Wirksamkeit bei Uveitiden, auf Komorbiditäten im gastrointestinalen Bereich, Wirksamkeit auf die Haut. Das zieht sich durch. In der Stillzeit gibt es Unterschiede. Man kann viele Dinge nebeneinander legen, wo es Unterschiede zwischen diesen Präparaten gibt. Aus unserer Sicht ist das alles eine Folge unterschiedlicher Molekülstruktur, unterschiedlicher Pharmakologie, Pharmakogenetik. Was Sie beschrieben haben, ist quasi das in der Fachinformation Dargestellte, was sich zwischen den Wirkstoffen letztlich auch unterscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Löffler.

Frau Dr. Löffler (MSD): Dem kann ich mich nur anschließen. Es ist wichtig, dass wir uns auf die klinisch relevanten Aspekte in unserer Stellungnahme und hier in der Diskussion konzentrieren und nicht sämtliche Unterschiede, die in den Fachinformationen aufgelistet sind, nebeneinander legen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe zu den Kinderdarreichungsformen eine Frage. Ich wollte konkret fragen: Was würde passieren, wenn die Festbetragsgruppen, wie sie geplant sind, gefasst werden? Was würde es in Bezug auf Etanercept konkret für die Kinderwirkstoffe bedeuten? Die Frage geht an Pfizer. Das ist nicht klar herausgekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lucht-Scheying.

Herr Lucht-Scheying (Pfizer): Neben mir sitzt mein Kollege Pascal Klaus, der dazu ausführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Klaus.

Herr Dr. Klaus (Pfizer): Es wäre so, dass die 25 Milligramm Pulver und Wasser zu Injektionszwecken nicht mehr zur Verfügung ständen. Das bedeutet, dass diese Medikamente für Kinder, wo das erforderlich ist, also unter einem Gewicht von 62,5 Kilogramm, nicht mehr körperrgewichtsadaptiert gegeben werden können. Für diese Patienten fällt diese Behandlungsmöglichkeit dann weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Clausen, noch einmal, PatV.

Herr Dr. Clausen: Danke für die erste Antwort. – Ich habe noch eine zweite Frage, vor allem an UCB. Uns beschäftigt das Thema Antikörperbildung auch sehr. Wir sehen, dass Patienten, die fünf Jahre in Behandlung mit einem Biologikum waren, spätestens nach fünf Jahren weg sind, manche nach einem Jahr. Aus der Literatur haben wir Informationen, dass sich bei Humira innerhalb der ersten sechs Monate 20 % Antikörper bilden. Ich hätte eine konkrete Frage an die Hersteller von Humira oder an alle Adalimumab-Hersteller und an UCB: Was ist in diesem Fall, wenn eine Patientin drei, vier Jahre lang Adalimumab genommen und Antikörper entwickelt hat, dann wegen geplanter Schwangerschaft auf Certolizumab pegol umgestellt wurde und jetzt in der Stillzeit ist und Certolizumab pegol nicht zum Festbetrag vorliegen sollte? Wir haben nur diese zwei Mittel, wovon das eine nicht zum Festbetrag vorliegt und das andere schon Antikörper gebildet hat. Was soll diese Patientin in Zukunft machen, wenn das Certolizumab pegol nicht zum Festbetrag vorliegen sollte?

(Zuruf: Nach meinem Verständnis würde diese therapeutische Option dann nicht mehr zur Verfügung stehen.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuzahlen oder nichts mehr bekommen. So beantworte ich die Frage, die eigentlich eine rhetorische ist. Das sagen alle pharmazeutischen Unternehmer übereinstimmend, weil ich keine Fragen beantworten darf. Gibt es weitere Fragen? – Meldet sich jemand? – Niemand mehr. Dann würde ich sagen, wir hatten den pU die Möglichkeit gegeben, die aus ihrer Sicht wesentlichen Punkte darzustellen. Wir haben über die Kinderdarreichungsformen und über die Problematik gesprochen. Wir haben jetzt die zwei Fragen der Patientenvertretung beantwortet. Wir hatten eingangs eine Frage von der KBV. Frau Hörsken hatte gefragt. Ich sehe keinen weiteren Erörterungsbedarf mehr. All das, was Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen haben, wird Gegenstand intensiver weiterer Diskussionen im Unterausschuss Arzneimittel und im Gemeinsamen Bundesausschuss sein. Gibt es aus Ihrer Sicht noch etwas, worauf Sie hinweisen möchten? – Sonst würde ich die Anhörung an der Stelle beenden. Haben wir noch eine Wortmeldung? – Keine mehr.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie uns noch einmal Ihre wesentlichen Punkte vorgetragen haben. Ich bedanke mich vor allen Dingen für Ihr Verständnis und Ihre Geduld bezogen auf die technischen Imponderabilien, die uns heute Nachmittag weiter begleitet haben. Dann beenden wir diese Anhörung, und ich sage: bis zum nächsten Mal, hoffentlich nicht mehr über WebEx. Aber im Augenblick weiß niemand, wie lange wir so noch agieren müssen. Ich will an die Stelle der Stellungnehmer sagen: Wir haben im Augenblick sehr große Probleme, weil wir nicht mehr wie in der Vergangenheit eine Million Leute im Homeoffice haben, sondern hier parallel im Haus 1 000 AG-Sitzungen und Unterausschüsse, die alle über das Internet laufen. Deshalb brechen uns regelmäßig die Leitungen zusammen. Das ist für Sie lästig, für uns ist es noch lästiger, weil das seit gestern Morgen Programm ist. – Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14:07 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

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



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 10. September 2019

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 10. September 2019 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und X (Vergleichsgrößenaktualisierung)

- TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
- Aufhebung der Festbetragsgruppe Etanercept, Gruppe 1, in Stufe 1

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

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) und der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 2. Oktober 2019 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 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 diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

4. November 2019

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

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

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

Berlin, den 10. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/Fun (2019-09)

Datum:
2. Oktober 2019

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2019-09

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 10. September 2019 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 soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
 - Aufhebung der Festbetragsgruppe Etanercept, Gruppe 1, in Stufe 1

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.05.2019) 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

4. November 2019

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 6 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
Gutenbergstraße 13
10587 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

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 10. September 2019

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 10. September 2019 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. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2		
Wirkstoffgruppe:	TNF-alpha-Inhibitoren		
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
und Vergleichsgrößen:			
	Adalimumab		229
	Certolizumab pegol		1156
	Etanercept		625
	Golimumab		166
Gruppenbeschreibung:	subkutane Darreichungsformen		
Darreichungsformen:	Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung"		

2. In Anlage X wird in dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ eingefügt.

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

III. Mit Wirkung vom Inkrafttreten des Festbetragsfestsetzungsbeschlusses des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen für von der Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasste Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Etanercept tritt die bestehende Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1“ in Stufe 1 außer Kraft.

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

Berlin, den 10. September 2019

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) und
Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) –
TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2**

Vom 10. September 2019

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. September 2019 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	TNF-alpha-Inhibitoren	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
und Vergleichsgrößen:		
	Adalimumab	229
	Certolizumab pegol	1156
	Etanercept	625
	Golimumab	166
Gruppenbeschreibung:	subkutane 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.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Wirkstoffgruppe der Tumornekrosefaktor alpha(TNF-alpha)-Inhibitoren (ATC-Code L04AB). Sie binden an das proinflammatorisch wirkende Zytokin TNF-alpha und neutralisieren dessen biologische Funktion, indem sie die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockieren. Den Wirkstoffen

ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten TNF-alpha-Inhibitoren aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in den Anwendungsgebieten „Axiale Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis, rheumatoide Arthritis“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Für den fünften Wirkstoff „Infliximab“ aus der Gruppe der TNF-alpha-Inhibitoren besteht bereits eine Festbetragsgruppe der Stufe 1. In Ausübung seines Ermessens beim Zuschnitt der Festbetragsgruppen unter Berücksichtigung von Aspekten, die für die Therapie bedeutsam sein können, sieht es der Gemeinsame Bundesausschuss als sachgerecht an, den Wirkstoff „Infliximab“ in der Festbetragsgruppe der Stufe 1 zu belassen und von der vorliegenden Gruppenbildung unberührt zu lassen. Die ebenfalls bereits bestehende Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1“ in Stufe 1 kann dagegen mit Wirkung vom Inkrafttreten des Festbetragsfestsetzungsbeschlusses des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen für von der Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasste Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Etanercept außer Kraft treten.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 4 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

Nach § 43 der Arzneimittel-Richtlinie sind die vom Gemeinsamen Bundesausschuss ermittelten Vergleichsgrößen auf der Grundlage der Verordnungsdaten nach § 35 Absatz 5 Satz 7 SGB V gemäß § 35 Absatz 5 Satz 3 SGB V zu aktualisieren. Daher wird die Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie unter der einschlägigen Methodik zur Ermittlung der Vergleichsgröße (Anlage I zum 4. Kapitel VerfO) um die Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ ergänzt.

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 17. Juni 2019, 15. Juli 2019 und 12. August 2019 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. September 2019 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 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	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	10.09.2019	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X

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

Als Frist zur Stellungnahme 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.

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.

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

Organisation	Straße	Ort
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

Berlin, den 10. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

TNF-alpha-Inhibitoren

Gruppe 1

Wirkstoffe

Adalimumab

Certolizumab pegol

Etanercept

Golimumab

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

subkutane Darreichungsformen

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> .

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Gesamtwirkstärken

Festbetragsgruppe:

TNF-alpha-Inhibitoren

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Gesamtwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Gesamtwirk- stärke
Adalimumab	20	0,0	1	20
Adalimumab	40	0,8	1	40
Adalimumab	80	14,8	15	1200
Adalimumab	160	0,9	1	160
Adalimumab	240	83,5	84	20160
Certolizumab pegol	400	15,5	16	6400
Certolizumab pegol	1200	84,5	85	102000
Etanercept	100	1,8	2	200
Etanercept	200	24,5	25	5000
Etanercept	600	73,7	74	44400
Golimumab	50	12,1	13	650
Golimumab	100	3,3	4	400

Preis- und Produktstand: 01.05.2019 / Verordnungsdaten: 2018

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Wirkstoff /-base	Gesamtwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Gesamtwirk- stärke
Golimumab	150	68,0	69	10350
Golimumab	300	16,5	17	5100

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

TNF-alpha-Inhibitoren

Gruppe 1

Wirkstoff	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Adalimumab	21580	102	212
Certolizumab pegol	108400	101	1073
Etanercept	49600	101	491
Golimumab	16500	103	160

Tabelle: Ermittlung des Therapieintervalls

Festbetragsgruppe:

TNF-alpha-Inhibitoren

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis, Rheumatoide Arthritis

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Therapie-tage (TT)	Therapie-freie Tage (TF)	Therapie-intervall (TI)	Bemerkung (TI laut Fachinformation)
Adalimumab	Axiale Spondyloarthritis	1	13	14	1x alle 2 Wochen
	Colitis ulcerosa	1	13	14	1x alle 2 Wochen
	Hidradenitis suppurative (Acne inversa)	1	13	14	1x alle 2 Wochen
		1	6	7	1x / Woche
	Juvenile idiopathische Arthritis	1	13	14	1x alle 2 Wochen
	Morbus Crohn	1	13	14	1x alle 2 Wochen
	Psoriasis	1	13	14	1x alle 2 Wochen
	Psoriasis-Arthritis	1	13	14	1x alle 2 Wochen
	Rheumatoide Arthritis	1	13	14	1x alle 2 Wochen
Uveitis	1	13	14	1x alle 2 Wochen	
Certolizumab pegol	Axiale Spondyloarthritis	1	13	14	1x alle 2 Wochen
	Psoriasis	1	13	14	1x alle 2 Wochen
	Psoriasis-Arthritis	1	13	14	1x alle 2 Wochen
	Rheumatoide Arthritis	1	13	14	1x alle 2 Wochen
Etanercept	Axiale Spondyloarthritis	2	5	7	2x / Woche
		1	6	7	1x / Woche
	Juvenile idiopathische Arthritis	2	5	7	2x / Woche
		1	6	7	1x / Woche
	Psoriasis	2	5	7	2x / Woche
		1	6	7	1x / Woche
	Psoriasis-Arthritis	2	5	7	2x / Woche
		1	6	7	1x / Woche
	Rheumatoide Arthritis	2	5	7	2x / Woche
		1	6	7	1x / Woche
Golimumab	Axiale Spondyloarthritis	1	29,4	30,4	1x / Monat
	Colitis ulcerosa	1	27	28	1x alle 4 Wochen
	Juvenile idiopathische Arthritis	1	29,4	30,4	1x / Monat
	Psoriasis-Arthritis	1	29,4	30,4	1x / Monat
	Rheumatoide Arthritis	1	29,4	30,4	1x / Monat

Therapieintervall TI = TT + TF

Tabelle: Ermittlung des Therapieintervalls

Festbetragsgruppe:

TNF-alpha-Inhibitoren

Gruppe 1

Adalimumab	TT	TF	TI = TT + TF
Axiale Spondyloarthritis	1	13	14
Colitis ulcerosa	1	13	14
Hidradenitis suppurative (Acne inversa)	1	13	14
	1	6	7
Juvenile idiopathische Arthritis	1	13	14
Morbus Crohn	1	13	14
Psoriasis	1	13	14
Psoriasis-Arthritis	1	13	14
Rheumatoide Arthritis	1	13	14
Uveitis	1	13	14
Summe	10,0	123,0	133,0
Durchschnitt	1,0	12,3	13,3

Certolizumab pegol	TT	TF	TI = TT + TF
Axiale Spondyloarthritis	1	13	14
Psoriasis	1	13	14
Psoriasis-Arthritis	1	13	14
Rheumatoide Arthritis	1	13	14
Summe	4,0	52,0	56,0
Durchschnitt	1,0	13,0	14,0

Etanercept	TT	TF	TI = TT + TF
Axiale Spondyloarthritis	2	5	7
	1	6	7
Juvenile idiopathische Arthritis	2	5	7
	1	6	7
Psoriasis	2	5	7
	1	6	7
Psoriasis-Arthritis	2	5	7
	1	6	7
Rheumatoide Arthritis	2	5	7
	1	6	7
Summe	15,0	55,0	70,0
Durchschnitt	1,5	5,5	7,0

Golimumab	TT	TF	TI = TT + TF
Axiale Spondyloarthritis	1	29,4	30,4
Colitis ulcerosa	1	27	28
Juvenile idiopathische Arthritis	1	29,4	30,4
Psoriasis-Arthritis	1	29,4	30,4
Rheumatoide Arthritis	1	29,4	30,4
Summe	5,0	144,6	149,6
Durchschnitt	1,0	28,9	29,9

TT = Therapietage
 TF = Therapiefreie Tage
 TI = Therapieintervall (TI = TT+TF)

Informationen zur Ermittlung des Therapieintervalls und der Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

TNF-alpha-Inhibitoren

Gruppe 1

Verfahren:

1. Je Wirkstoff werden die Indikationsbereiche mit den entsprechenden Therapieintervallen aus den Fachinformationen ermittelt.
2. Je Wirkstoff und Indikationsbereich werden alle Therapietage und therapiefreien Tagen zusammengestellt. Das Therapieintervall stellt die Summe aus Therapietagen und therapiefreien Tagen dar.
3. Aus den Angaben pro Wirkstoff wird der Durchschnitt der therapiefreien Tage und Therapieintervalle errechnet ($\bar{\text{TF}}$, $\bar{\text{TI}}$).

Adalimumab:	$\bar{\text{TI}} = 13,3$	$\bar{\text{TF}} = 12,3$
Certolizumab pegol:	$\bar{\text{TI}} = 14,0$	$\bar{\text{TF}} = 13,0$
Etanercept:	$\bar{\text{TI}} = 7,0$	$\bar{\text{TF}} = 5,5$
Golimumab:	$\bar{\text{TI}} = 29,9$	$\bar{\text{TF}} = 28,9$

4. Die Vergleichsgröße erhält man durch Multiplikation der vorläufigen Vergleichsgröße mit dem durchschnittlichen Therapieintervall ($\bar{\text{TI}}$) und Division durch die durchschnittlichen therapiefreien Tage ($\bar{\text{TF}}$).

$$\text{Adalimumab: } \frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{212 \times 13,3}{12,3} = 229$$

$$\text{Certolizumab pegol: } \frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{1073 \times 14,0}{13} = 1156$$

$$\text{Etanercept: } \frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{491 \times 7,0}{5,5} = 625$$

$$\text{Golimumab: } \frac{\text{vVG} \times \bar{\text{TI}}}{\bar{\text{TF}}} = \frac{160 \times 29,9}{28,9} = 166$$

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

TNF-alpha-Inhibitoren

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	ØTI	ØTF	Vergleichsgröße (VG) = (vVG x ØTI) / ØTF
Adalimumab	212	13,3	12,3	229
Certolizumab pegol	1073	14	13	1156
Etanercept	491	7	5,5	625
Golimumab	160	29,9	28,9	166

TI = Therapie-Intervall
TF = Therapiefreie Tage

Preis- und Produktstand: 01.05.2019 / Verordnungen: 2018

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

TNF-alpha-Inhibitoren

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Adalimumab	229
Certolizumab pegol	1156
Etanercept	625
Golimumab	166

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
subkutane Darreichungsformen
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> .

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe: TNF-alpha-Inhibitoren

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis, Rheumatoide Arthritis
singuläres Anwendungsgebiet: kein
Präparate im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Axiale Spondyloarthritis	Psoriasis-Arthritis	Rheumatoide Arthritis	Colitis ulcerosa	Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)	Juvenile idiopathische Arthritis	Morbus Crohn	Psoriasis	Uveitis
Adalimumab	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Certolizumab pegol	x	x	x						x
Etanercept	x	x	x			x			
Golimumab	x	x	x	x		x			

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 485,4 (Basis 2018)
 Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgroße Präparat	Vo in Tsd		%isol.	%kum.	0,09	0,16	0,16	0,16	0,17	0,3	0,3	0,32	0,32	0,32	0,32	
	1	1			IJLG	IJLG1	IJLG	IJLG1	IJLG	IJLG1	IJLG	IJLG1	IJLG	IJLG1	IJLG	IJLG1
ADALIMUMAB 1AZ ABBVIE (ADAB)	0,00	0,00	0,00	100,00												
ADALIMUMAB 2CARE4 ABBVIE (ADAB)	0,03	0,01	0,01	100,00												
ADALIMUMAB AAHA ABBVIE (ADAB)	0,19	0,04	0,04	99,99					951,37							
ADALIMUMAB ABACUS ABBVIE (ADAB)	5,31	1,09	0,95	99,95												
ADALIMUMAB ABACUS AMGEN (ADAB)		0,00	0,00	98,86												
ADALIMUMAB ABACUS BIOGEN (ADAB)		0,00	0,00	98,86												
ADALIMUMAB ABACUS HEXAL (ADAB)		0,00	0,00	98,86												
ADALIMUMAB ABBVIE (ADAB)	189,63	39,07	39,07	98,86					967,27							
ADALIMUMAB ACA ABBVIE (ADAB)	0,33	0,07	0,07	99,79												
ADALIMUMAB AMGEN (ADAB)	1,56	0,32	0,32	59,72	302,52											
ADALIMUMAB AXICORP ABBVIE (ADAB)	2,38	0,49	0,49	59,40												
ADALIMUMAB BB ABBVIE (ADAB)	0,02	0,00	0,00	58,91												
ADALIMUMAB BIOGEN (ADAB)	4,20	0,87	0,87	58,91												
ADALIMUMAB CANOMA ABBVIE (ADAB)	0,13	0,03	0,03	58,04												
ADALIMUMAB CC ABBVIE (ADAB)	8,35	1,72	1,72	58,02												
ADALIMUMAB EMRA ABBVIE (ADAB)	8,20	1,69	1,69	56,30												
ADALIMUMAB EURIM ABBVIE (ADAB)	0,94	0,19	0,19	54,61												
ADALIMUMAB EURIM AMGEN (ADAB)		0,00	0,00	54,41												
ADALIMUMAB EURIM BIOGEN (ADAB)		0,00	0,00	54,41												
ADALIMUMAB EUROPEAN ABBVIE (ADAB)	0,44	0,09	0,09	54,41												
ADALIMUMAB FRESENIUS (ADAB)		0,00	0,00	54,32					577,80							
ADALIMUMAB HAEMATO ABBVIE (ADAB)	1,95	0,40	0,40	54,32												
ADALIMUMAB HEXAL (ADAB)	1,82	0,37	0,37	53,92												
ADALIMUMAB INOPHA ABBVIE (ADAB)	0,00	0,00	0,00	53,55												
ADALIMUMAB KOHL ABBVIE (ADAB)	5,50	1,13	1,13	53,55					951,39							
ADALIMUMAB KOHL AMGEN (ADAB)		0,00	0,00	52,41												
ADALIMUMAB KOHL BIOGEN (ADAB)		0,00	0,00	52,41												
ADALIMUMAB KOHL MYLAN (ADAB)		0,00	0,00	52,41												
ADALIMUMAB MEDICO ABBVIE (ADAB)	1,02	0,21	0,21	52,41												
ADALIMUMAB MYLAN (ADAB)	0,56	0,11	0,11	52,20												
ADALIMUMAB NMG ABBVIE (ADAB)	0,46	0,10	0,10	52,09												
ADALIMUMAB ORI ABBVIE (ADAB)	3,85	0,79	0,79	51,99												
ADALIMUMAB ORI BIOGEN (ADAB)		0,00	0,00	51,20					951,37							
ADALIMUMAB ORI MYLAN (ADAB)		0,00	0,00	51,20												
ADALIMUMAB PARANOVA BIOGEN (ADAB)		0,00	0,00	51,20												
CERTOLIZUPEGOL ABACUS UCB (CEAP)	0,71	0,15	0,15	51,20												
CERTOLIZUPEGOL ADEQUA UCB (CEAP)	0,17	0,04	0,04	51,05												
CERTOLIZUPEGOL BB UCB (CEAP)		0,00	0,00	51,02												
CERTOLIZUPEGOL CANOMA UCB (CEAP)	0,00	0,00	0,00	51,02												
CERTOLIZUPEGOL CC UCB (CEAP)	0,10	0,02	0,02	51,02												
CERTOLIZUPEGOL EMRA UCB (CEAP)	0,06	0,01	0,01	51,00												
CERTOLIZUPEGOL EURIM UCB (CEAP)	0,28	0,06	0,06	50,99												
CERTOLIZUPEGOL HAEMATO UCB (CEAP)	0,16	0,03	0,03	50,93												
CERTOLIZUPEGOL INOPHA UCB (CEAP)		0,00	0,00	50,90												
CERTOLIZUPEGOL KOHL UCB (CEAP)	0,22	0,04	0,04	50,90												
CERTOLIZUPEGOL ORI UCB (CEAP)	0,38	0,08	0,08	50,85												
CERTOLIZUPEGOL UCB (CEAP)	38,97	8,03	8,03	50,77												
ETANERCEPT 2CARE4 BIOGEN (ETCE)	0,00	0,00	0,00	42,75												
ETANERCEPT AAHA BIOGEN (ETCE)	0,01	0,00	0,00	42,74												

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis- und Produktstand: 01.05.2019 (AVP)

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 465,4 (Basis 2018)
Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.	%kum.	0,09 I/JLG 1	0,16 I/JLG 1	0,16 I/JLG1 1	0,16 PULV 1	0,17 I/JLG 1	0,3 I/JLG 1	0,3 I/JLG1 1	0,32 I/JLG 1	0,32 I/JLG1 1	0,32 I/JLG2 1	0,32 I/JLG3 1	0,32 PULV 1
ETANERCEPT AAHA PFIZER (ETCE)	0,19	42,74	0,04	42,74								1.643,38		1.430,26		
ETANERCEPT ABACUS BIOGEN (ETCE)	2,31	42,70	0,48	42,70								1.425,75		1.430,26		
ETANERCEPT ABACUS HEXAL (ETCE)	0,02	42,23	0,00	42,23								1.430,24		1.763,46		1.762,88
ETANERCEPT ABACUS PFIZER (ETCE)	3,25	42,22	0,67	42,22	861,62							1.643,38				
ETANERCEPT ACA PFIZER (ETCE)	0,12	41,55	0,02	41,55								1.647,85				
ETANERCEPT ADEQUA BIOGEN (ETCE)	0,06	41,53	0,01	41,53								1.425,49				
ETANERCEPT ADEQUA PFIZER (ETCE)	0,13	41,52	0,03	41,52								1.621,28				
ETANERCEPT ADL PFIZER (ETCE)	0,00	41,49	0,00	41,49								1.753,86				
ETANERCEPT AXICORP BIOGEN (ETCE)	0,58	41,49	0,12	41,49								1.428,70		1.430,24		
ETANERCEPT AXICORP PFIZER (ETCE)	2,12	41,37	0,44	41,37	882,83			883,55				1.763,47		1.739,59		1.764,33
ETANERCEPT BB BIOGEN (ETCE)	0,00	40,93	0,00	40,93								1.377,00				
ETANERCEPT BB PFIZER (ETCE)	0,01	40,93	0,00	40,93								1.670,00				
ETANERCEPT BERAG BIOGEN (ETCE)	0,06	40,93	0,01	40,93								1.381,69				
ETANERCEPT BERAG PFIZER (ETCE)	0,21	40,92	0,04	40,92	840,33							1.717,53		1.729,64		
ETANERCEPT BIOGEN (ETCE)	61,48	40,88	12,67	40,88								1.446,16		1.446,16		
ETANERCEPT CANOMA PFIZER (ETCE)	0,06	28,21	0,01	28,21								1.711,39		1.430,19		
ETANERCEPT CC BIOGEN (ETCE)	0,74	28,20	0,15	28,20								1.428,84		1.430,25		
ETANERCEPT CC HEXAL (ETCE)	0,00	28,05	0,00	28,05								1.430,25		1.430,25		
ETANERCEPT CC PFIZER (ETCE)	1,39	28,05	0,29	28,05	861,74			883,49				1.622,51		1.764,57		1.764,22
ETANERCEPT DOC PFIZER (ETCE)	0,06	27,76	0,01	27,76	861,81			883,54				1.711,39		1.430,25		1.500,34
ETANERCEPT EMRA HEXAL (ETCE)	0,01	27,75	0,00	27,75	720,62							1.430,25		1.430,25		
ETANERCEPT EMRA PFIZER (ETCE)	1,40	27,75	0,29	27,75	861,81							1.764,72		1.430,25		
ETANERCEPT EURIM BIOGEN (ETCE)	0,64	27,46	0,13	27,46								1.428,49		1.430,26		
ETANERCEPT EURIM HEXAL (ETCE)	0,07	27,33	0,01	27,33	720,62							1.430,25		1.430,25		
ETANERCEPT EURIM PFIZER (ETCE)	1,70	27,31	0,35	27,31	884,54							1.765,96		1.755,04		
ETANERCEPT EUROPEAN BIOGEN (ETCE)	0,29	26,96	0,06	26,96								1.381,67		1.766,06		
ETANERCEPT EUROPEAN PFIZER (ETCE)	1,12	26,90	0,23	26,90								1.635,77		1.429,37		
ETANERCEPT HAEMATO BIOGEN (ETCE)	0,09	26,68	0,02	26,68								1.429,34		1.429,37		
ETANERCEPT HAEMATO HEXAL (ETCE)	2,26	26,66	0,47	26,66								1.430,25		1.430,25		
ETANERCEPT HAEMATO PFIZER (ETCE)	14,84	26,19	3,06	26,19	900,60			900,60				1.797,09		1.446,16		
ETANERCEPT HEXAL (ETCE)	0,00	23,13	0,00	23,13								1.430,25		1.430,25		
ETANERCEPT INOPHA PFIZER (ETCE)	3,04	23,13	0,63	23,13								1.797,09		1.797,09		
ETANERCEPT KOHL BIOGEN (ETCE)	0,13	22,51	0,03	22,51								1.446,16		1.446,16		
ETANERCEPT KOHL HEXAL (ETCE)	2,47	22,48	0,51	22,48								1.754,89		1.764,72		
ETANERCEPT KOHL PFIZER (ETCE)	0,17	21,97	0,03	21,97								1.430,27		1.430,25		
ETANERCEPT MEDICO PFIZER (ETCE)	0,17	21,97	0,03	21,97								1.797,13		1.797,13		1.797,13
ETANERCEPT NMG PFIZER (ETCE)	0,57	21,94	0,12	21,94								1.759,82		1.759,82		
ETANERCEPT ORI BIOGEN (ETCE)	0,48	21,82	0,10	21,82								1.428,75		1.428,75		
ETANERCEPT ORI HEXAL (ETCE)	0,04	21,72	0,01	21,72								1.430,25		1.430,25		
ETANERCEPT ORI PFIZER (ETCE)	1,45	21,71	0,30	21,71	884,54							1.766,07		1.644,53		
ETANERCEPT ORIGINALIS PFIZER (ETCE)	0,43	21,41	0,09	21,41								1.429,46		1.813,05		
ETANERCEPT PARANOVA BIOGEN (ETCE)	57,22	21,32	11,79	21,32	916,49			916,49				1.813,05		1.813,05		1.813,05
ETANERCEPT PFIZER (ETCE)	0,00	9,54	0,00	9,54								1.429,46		1.813,05		
GOLIUMAB AAHA MSD (GOAB)	1,85	9,54	0,00	9,54					1.941,49			1.428,75		1.813,05		
GOLIUMAB AAS MSD (GOAB)	0,00	9,54	0,00	9,54					1.898,93		1.908,19	1.428,75		1.813,05		
GOLIUMAB ABACUS MSD (GOAB)	0,34	9,54	0,00	9,54					1.908,26		1.900,04	1.428,75		1.813,05		
GOLIUMAB ADEQUA MSD (GOAB)	0,59	9,20	0,12	9,20					1.937,72		1.937,80	1.428,75		1.813,05		
GOLIUMAB AXICORP MSD (GOAB)	0,02	9,08	0,00	9,08					1.908,21		1.899,91	1.766,07		1.644,53		
GOLIUMAB CANOMA MSD (GOAB)	0,95	9,07	0,20	9,07								1.429,46		1.813,05		

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis- und Produktstand: 01.05.2019 (AVP)

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 485,4 (Basis 2016)
 Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		0,09 I/JLG 1	0,16 I/JLG 1	0,16 I/JLG1 1	0,16 PULV 1	0,17 I/JLG 1	0,3 I/JLG 1	0,3 I/JLG1 1	0,32 I/JLG 1	0,32 I/JLG1 1	0,32 I/JLG2 1	0,32 I/JLG3 1	0,32 PULV 1
	%isol.	%kum.												
GOLIMUMAB EURIM MSD (GOAB)	0,59	0,12						1.908,31	1.900,04					
GOLIMUMAB EUROPEAN MSD (GOAB)	0,01	0,00						1.908,31	1.937,72					
GOLIMUMAB HAEMATO MSD (GOAB)	1,13	0,23					1.937,72	1.937,72	1.937,72					
GOLIMUMAB INOPHA MSD (GOAB)	0,00	0,00					1.937,81	1.971,98	1.971,98					
GOLIMUMAB KOHL MSD (GOAB)	0,76	0,16					1.987,90	1.987,90	1.987,90					
GOLIMUMAB MSD (GOAB)	40,23	8,28					1.908,26	1.900,12	1.900,12					
GOLIMUMAB ORI MSD (GOAB)	0,21	0,04					1.908,30	1.908,31	1.908,31					
GOLIMUMAB PARANOVA MSD (GOAB)	0,14	0,03		0,03	0,26	0,66	1,85	2,83	2,68	19,85	12,96	4,64	0,40	1,64
Summen (Vo in Tsd.)	485,36		0,01	0,41	0,05	0,14	0,38	0,60	0,55	4,09	2,67	0,96	0,08	0,34
Anteilswerte (%)														

Abkürzungen

Darreichungsformen	Kürzel	Langform
	I/JLG	Injektionslösung
	PULV	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Einzelwirkstoffe	Kürzel	Langform
	ADAB	Adalimumab
	CEAP	Centozimumab pegol
	ETCE	Etanercept
	GOAB	Golimumab

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 485,4 (Basis 2018)
 Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.		%kum.		0,35 IJLG 1	0,35 IJLG1 1	0,35 IJLG2 1	0,35 IJLG3 1	0,35 IJLG4 1	0,35 IJLG5 1	0,6 IJLG 1	0,6 IJLG1 1	0,7 IJLG 1	0,7 IJLG1 1	0,7 IJLG2 1	0,7 IJLG3 1
	0,00	0,01	0,00	0,00	100,00	100,00	1.816,20	1.805,78	1.824,90	1.855,91	1.862,73	1.895,23			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB 1AZ ABBVIE (ADAB)	0,00	0,01	0,00	0,00	100,00	100,00	1.816,20	1.805,78	1.824,90	1.855,91	1.862,73	1.895,23			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB 2CARE4 ABBVIE (ADAB)	0,03	0,01	0,00	0,01	100,00	100,00	1.816,20	1.805,78	1.824,90	1.855,91	1.862,73	1.895,23			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB AAHA ABBVIE (ADAB)	0,19	0,04	99,99	0,04	99,99	1.847,45	1.847,45	1.847,45	1.847,45	1.847,45	1.847,45	1.847,45			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB ABACUS ABBVIE (ADAB)	5,31	1,09	99,95	1,09	99,95	1.775,68	1.743,56	1.824,90	1.855,91	1.862,73	1.895,23	1.895,23			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB ABACUS AMGEN (ADAB)		0,00	98,86	0,00	98,86	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB ABACUS BIOGEN (ADAB)		0,00	98,86	0,00	98,86	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB ABACUS HEXAL (ADAB)		0,00	98,86	0,00	98,86	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28	1.141,28			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB ABBVIE (ADAB)	189,63	39,07	98,86	39,07	98,86	1.911,47	1.911,47	1.911,47	1.911,47	1.911,47	1.911,47	1.911,47			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB ACA ABBVIE (ADAB)	0,33	0,07	59,79	0,07	59,79	1.827,23	1.815,51	1.860,90	1.895,23	1.895,23	1.895,23	1.895,23			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB AMGEN (ADAB)	1,56	0,32	59,72	0,32	59,72	1.172,30	1.172,30	1.172,30	1.172,30	1.172,30	1.172,30	1.172,30			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB AXICORP ABBVIE (ADAB)	2,38	0,49	59,40	0,49	59,40	1.862,11	1.862,11	1.862,11	1.862,11	1.862,11	1.862,11	1.862,11			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB BB ABBVIE (ADAB)	0,02	0,00	58,91	0,00	58,91	1.769,99	1.769,99	1.769,99	1.769,99	1.769,99	1.769,99	1.769,99			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB BIOGEN (ADAB)	4,20	0,87	58,91	0,87	58,91	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB CANOMA ABBVIE (ADAB)	0,13	0,03	58,04	0,03	58,04	1.854,03	1.844,32	1.856,03	1.855,97	1.862,71	1.895,25	1.895,25			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB CC ABBVIE (ADAB)	8,35	1,72	58,02	1,72	58,02	1.775,73	1.744,62	1.830,29	1.855,97	1.862,71	1.895,25	1.895,25			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB EMRA ABBVIE (ADAB)	8,20	1,69	56,30	1,69	56,30	1.857,19	1.837,51	1.895,25	1.895,25	1.895,25	1.895,25	1.895,25			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB EURIM ABBVIE (ADAB)	0,94	0,19	54,61	0,19	54,61	1.857,14	1.820,49	1.895,25	1.895,25	1.895,25	1.895,25	1.895,25			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB EURIM AMGEN (ADAB)		0,00	54,41	0,00	54,41	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB EURIM BIOGEN (ADAB)		0,00	54,41	0,00	54,41	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB EUROPEAN ABBVIE (ADAB)	0,44	0,09	54,41	0,09	54,41	1.819,36	1.853,52	1.843,66	1.859,71	1.895,25	1.895,25	1.895,25			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB FRESENIUS (ADAB)		0,00	54,32	0,00	54,32	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB HAEMATO ABBVIE (ADAB)	1,95	0,40	54,32	0,40	54,32	1.859,71	1.843,66	1.843,66	1.859,71	1.895,25	1.895,25	1.895,25			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB HEXAL (ADAB)	1,82	0,37	53,92	0,37	53,92	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB INOPHA ABBVIE (ADAB)	0,00	0,00	53,55	0,00	53,55	1.744,68	1.744,68	1.744,68	1.744,68	1.744,68	1.744,68	1.744,68			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB KOHL ABBVIE (ADAB)	5,50	1,13	53,55	1,13	53,55	1.862,75	1.862,75	1.862,75	1.862,75	1.862,75	1.862,75	1.862,75			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB KOHL AMGEN (ADAB)		0,00	52,41	0,00	52,41	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB KOHL BIOGEN (ADAB)		0,00	52,41	0,00	52,41	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42	1.156,42			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB KOHL MYLAN (ADAB)		0,00	52,41	0,00	52,41	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB MEDICO ABBVIE (ADAB)	1,02	0,21	52,41	0,21	52,41	1.775,75	1.775,75	1.775,75	1.775,75	1.775,75	1.775,75	1.775,75			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB MYLAN (ADAB)	0,56	0,11	52,20	0,11	52,20	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64	1.144,64			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB NMG ABBVIE (ADAB)	0,46	0,10	52,09	0,10	52,09	1.862,50	1.862,50	1.862,50	1.862,50	1.862,50	1.862,50	1.862,50			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB ORI ABBVIE (ADAB)	3,65	0,79	51,99	0,79	51,99	1.862,11	1.862,11	1.862,11	1.862,11	1.862,11	1.862,11	1.862,11			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB ORI BIOGEN (ADAB)		0,00	51,20	0,00	51,20	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB ORI MYLAN (ADAB)		0,00	51,20	0,00	51,20	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ADALIMUMAB PARANOVA BIOGEN (ADAB)		0,00	51,20	0,00	51,20	1.144,61	1.144,61	1.144,61	1.144,61	1.144,61	1.144,61	1.144,61			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL ABACUS UCB (CEAP)	0,71	0,15	51,20	0,15	51,20	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54	1.142,54			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL AXICORP UCB (CEAP)		0,00	51,05	0,00	51,05	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL BB UCB (CEAP)	0,17	0,04	51,05	0,04	51,05	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL CANOMA UCB (CEAP)		0,00	51,02	0,00	51,02	1.559,99	1.559,99	1.559,99	1.559,99	1.559,99	1.559,99	1.559,99			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL CC UCB (CEAP)	0,10	0,02	51,02	0,02	51,02	1.546,16	1.546,16	1.546,16	1.546,16	1.546,16	1.546,16	1.546,16			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL EMRA UCB (CEAP)	0,06	0,01	51,00	0,01	51,00	1.545,43	1.545,43	1.545,43	1.545,43	1.545,43	1.545,43	1.545,43			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL EURIM UCB (CEAP)	0,28	0,06	50,99	0,06	50,99	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25	1.545,25			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL HAEMATO UCB (CEAP)	0,16	0,03	50,93	0,03	50,93	1.586,41	1.586,41	1.586,41	1.586,41	1.586,41	1.586,41	1.586,41			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL INOPHA UCB (CEAP)		0,00	50,93	0,00	50,93	1.546,18	1.546,18	1.546,18	1.546,18	1.546,18	1.546,18	1.546,18			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL KOHL UCB (CEAP)	0,22	0,04	50,90	0,04	50,90	1.546,23	1.546,23	1.546,23	1.546,23	1.546,23	1.546,23	1.546,23			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL KOHL UCB (CEAP)	0,38	0,08	50,85	0,08	50,85	1.586,41	1.586,41	1.586,41	1.586,41	1.586,41	1.586,41	1.586,41			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL ORI UCB (CEAP)	38,97	8,03	50,77	8,03	50,77	1.545,49	1.545,49	1.545,49	1.545,49	1.545,49	1.545,49	1.545,49			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
CERTOLIZUPEGOL UCB (ETCE)	0,00	0,00	42,75	0,00	42,75	1.602,34	1.602,34	1.602,34	1.602,34	1.602,34	1.602,34	1.602,34			3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ETANERCEPT 2CARE4 BIOGEN (ETCE)	0,01	0,00	42,74	0,00	42,74										3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58
ETANERCEPT AAHA BIOGEN (ETCE)		0,00	42,74	0,00	42,74										3.580,10	3.603,14	3.580,10	3.732,58

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 485,4 (Basis 2018)
Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (w/vg) Darreichungsform Packinggröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.		%kum.											
					0,35 IJLG 1	0,35 IJLG1 1	0,35 IJLG2 1	0,35 IJLG3 1	0,35 IJLG4 1	0,35 IJLG5 1	0,6 IJLG 1	0,6 IJLG1 1	0,7 IJLG 1	0,7 IJLG1 1	0,7 IJLG2 1	0,7 IJLG3 1
ETANERCEPT AAHA PFIZER (ETCE)	0,19	0,04	42,74													
ETANERCEPT ABACIUS BIOGEN (ETCE)	2,31	0,48	42,70													
ETANERCEPT ABACIUS HEXAL (ETCE)	0,02	0,00	42,23													
ETANERCEPT ABACIUS PFIZER (ETCE)	3,25	0,67	42,22													
ETANERCEPT ACA PFIZER (ETCE)	0,12	0,02	41,55													
ETANERCEPT ADEQUA BIOGEN (ETCE)	0,06	0,01	41,53													
ETANERCEPT ADEQUA PFIZER (ETCE)	0,13	0,03	41,52													
ETANERCEPT ADL PFIZER (ETCE)	0,00	0,00	41,49													
ETANERCEPT AXICORP BIOGEN (ETCE)	0,58	0,12	41,49													
ETANERCEPT AXICORP PFIZER (ETCE)	2,12	0,44	41,37													
ETANERCEPT BB BIOGEN (ETCE)		0,00	40,93													
ETANERCEPT BB PFIZER (ETCE)	0,01	0,00	40,93													
ETANERCEPT BERAG BIOGEN (ETCE)	0,06	0,01	40,93													
ETANERCEPT BERAG PFIZER (ETCE)	0,21	0,04	40,92													
ETANERCEPT BIOGEN (ETCE)	61,48	12,67	40,88													
ETANERCEPT CANOMA PFIZER (ETCE)	0,06	0,01	28,21													
ETANERCEPT CC BIOGEN (ETCE)	0,74	0,15	28,20													
ETANERCEPT CC HEXAL (ETCE)		0,00	28,05													
ETANERCEPT CC PFIZER (ETCE)	1,39	0,29	28,05													
ETANERCEPT DOC PFIZER (ETCE)	0,06	0,01	27,76													
ETANERCEPT EMRA HEXAL (ETCE)	0,01	0,00	27,75													
ETANERCEPT EMRA PFIZER (ETCE)	1,40	0,29	27,75													
ETANERCEPT EURIM BIOGEN (ETCE)	0,64	0,13	27,46													
ETANERCEPT EURIM HEXAL (ETCE)	0,07	0,01	27,33													
ETANERCEPT EURIM PFIZER (ETCE)	1,70	0,35	27,31													
ETANERCEPT EUROPEAN BIOGEN (ETCE)		0,00	26,96													
ETANERCEPT EUROPEAN PFIZER (ETCE)	0,29	0,06	26,96													
ETANERCEPT HAEMATO BIOGEN (ETCE)	1,12	0,23	26,90													
ETANERCEPT HAEMATO HEXAL (ETCE)	0,09	0,02	26,68													
ETANERCEPT HAEMATO PFIZER (ETCE)	2,26	0,47	26,66													
ETANERCEPT HEXAL (ETCE)	14,84	3,06	26,19													
ETANERCEPT INOPHA PFIZER (ETCE)	0,00	0,00	23,13													
ETANERCEPT KOHL BIOGEN (ETCE)	3,04	0,63	23,13													
ETANERCEPT KOHL HEXAL (ETCE)	0,13	0,03	22,51													
ETANERCEPT KOHL PFIZER (ETCE)	2,47	0,51	22,48													
ETANERCEPT MEDICO PFIZER (ETCE)	0,17	0,03	21,97													
ETANERCEPT NMG PFIZER (ETCE)	0,57	0,12	21,94													
ETANERCEPT ORI BIOGEN (ETCE)	0,48	0,10	21,82													
ETANERCEPT ORI HEXAL (ETCE)	0,04	0,01	21,72													
ETANERCEPT ORI PFIZER (ETCE)	1,45	0,30	21,71													
ETANERCEPT ORIGINALIS PFIZER (ETCE)		0,00	21,41													
ETANERCEPT PARAMOVA BIOGEN (ETCE)	0,43	0,09	21,41													
ETANERCEPT PFIZER (ETCE)	57,22	11,79	21,32													
GOLIMUMAB AAHA MSD (GOAB)	0,00	0,00	9,54													
GOLIMUMAB AAS MSD (GOAB)		0,00	9,54													
GOLIMUMAB ABACIUS MSD (GOAB)	1,65	0,34	9,54													
GOLIMUMAB ADEQUA MSD (GOAB)		0,00	9,20													
GOLIMUMAB AXICORP MSD (GOAB)	0,59	0,12	9,20													
GOLIMUMAB CANOMA MSD (GOAB)	0,02	0,00	9,08													
GOLIMUMAB CC MSD (GOAB)	0,95	0,20	9,07													

2.260,24
2.260,24

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 485,4 (Basis 2018)
Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (wyg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd												0,35 IJLG 1	0,35 IJLG1 1	0,35 IJLG2 1	0,35 IJLG3 1	0,35 IJLG4 1	0,35 IJLG5 1	0,6 IJLG 1	0,6 IJLG1 1	0,7 IJLG 1	0,7 IJLG1 1	0,7 IJLG2 1	0,7 IJLG3 1
	%isol.	%kum.																						
GOLIMUMAB EURIM MSD (GOAB)	0,59	0,12	8,88																					
GOLIMUMAB EUROPEAN MSD (GOAB)	0,01	0,00	8,75																					
GOLIMUMAB HAEMATO MSD (GOAB)	1,13	0,23	8,75																					
GOLIMUMAB INOPHA MSD (GOAB)	0,00	0,00	8,52																					
GOLIMUMAB KOHL MSD (GOAB)	0,76	0,16	8,52																					
GOLIMUMAB MSD (GOAB)	40,23	8,29	8,36																					
GOLIMUMAB ORI MSD (GOAB)	0,21	0,04	0,07																					
GOLIMUMAB PARANOVA MSD (GOAB)	0,14	0,03	0,03																					
Summen (Vo in Tsd.)	485,36			20,42	13,03	5,21	2,77	0,02	0,01	0,85	0,69	1,46	0,30	0,10	0,22	0,01								
Anteilswerte (%)				4,21	2,69	1,07	0,57	0,00	0,00	0,18	0,14	0,30	0,10	0,04	0,00	0,00								

Abkürzungen Darreichungsformen Einzelwirkstoffe

Kürzel IJLG Pulv und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Langform Injektionslösung

Kürzel ADAB CEAP ETCE GOAB
Langform Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 485,4 (Basis 2018)
 Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		0,9 IJLG 1	0,9 IJLG1 1	0,96 IJLG 1	0,96 IJLG1 1	0,96 IJLG2 1	0,96 IJLG3 1	0,96 PULV 1	1,04 IJLG 1	1,04 IJLG1 1	1,05 IJLG 1	1,05 IJLG1 1	1,05 IJLG2 1	
	%isol.	%kum.													
GOLIMUMAB EURIM MSD (GOAB)	0,59	0,12	5.213,81	5.292,92											
GOLIMUMAB EUROPEAN MSD (GOAB)	0,01	0,00	5.201,92												
GOLIMUMAB HAEMATO MSD (GOAB)	1,13	0,23	5.292,92	5.292,25											
GOLIMUMAB INOPHA MSD (GOAB)	0,00	0,00	5.293,04	5.387,28											
GOLIMUMAB KOHL MSD (GOAB)	0,76	0,16	5.403,50	5.403,50											
GOLIMUMAB MSD (GOAB)	40,23	8,29	5.214,27	5.207,09											
GOLIMUMAB ORI MSD (GOAB)	0,21	0,04	5.213,81	5.214,26											
GOLIMUMAB PARANOVA MSD (GOAB)	0,14	0,03	17,14	14,34	68,85	42,07	6,17	0,23	1,44	20,90	13,77	125,45	69,76	2,24	
Summen (Vo in Tsd.)	485,38		3,53	2,96	14,18	8,67	1,27	0,05	0,30	4,31	2,84	25,84	14,37	0,46	
Anteilswerte (%)															

Abkürzungen

Darreichungsformen	Kürzel	Langform
	IJLG	Injektionslösung
	PULV	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Einzelwirkstoffe	Kürzel	Langform
	ADAB	Adalimumab
	CEAP	Certolizumab pegol
	ETCE	Etanercept
	GOAB	Golimumab

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 465,4 (Basis 2018)
 Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd			1,05 IULG3 1	1,81 IULG 1	1,81 IULG1 1
	%isol.	%kum.	%kum.			
ADALIMUMAB 1AZ ABBVIE (ADAB)	0,00	0,00	100,00			
ADALIMUMAB 2CARE4 ABBVIE (ADAB)	0,03	0,01	100,00			
ADALIMUMAB AAHA ABBVIE (ADAB)	0,19	0,04	99,99			
ADALIMUMAB ABACUS ABBVIE (ADAB)	5,31	1,09	99,95	5.203,42		
ADALIMUMAB ABACUS AMGEN (ADAB)		0,00	98,86			
ADALIMUMAB ABACUS BIOGEN (ADAB)		0,00	98,86			
ADALIMUMAB ABACUS HEXAL (ADAB)		0,00	98,86			
ADALIMUMAB ABBVIE (ADAB)	189,63	39,07	98,86			
ADALIMUMAB ACA ABBVIE (ADAB)	0,33	0,07	99,79	5.213,84		
ADALIMUMAB AMGEN (ADAB)	1,56	0,32	99,72			
ADALIMUMAB AXICORP ABBVIE (ADAB)	2,38	0,49	99,40			
ADALIMUMAB BB ABBVIE (ADAB)	0,02	0,00	98,91			
ADALIMUMAB BIOGEN (ADAB)	4,20	0,87	98,91			
ADALIMUMAB CC ABBVIE (ADAB)	0,13	0,03	98,04			
ADALIMUMAB CANOMA ABBVIE (ADAB)	8,35	1,72	98,02	5.213,84		
ADALIMUMAB EMRA ABBVIE (ADAB)	8,20	1,69	96,30			
ADALIMUMAB EURIM ABBVIE (ADAB)	0,94	0,19	94,61			
ADALIMUMAB EURIM AMGEN (ADAB)		0,00	94,41			
ADALIMUMAB EURIM BIOGEN (ADAB)		0,00	94,41			
ADALIMUMAB EUROPEAN ABBVIE (ADAB)	0,44	0,09	94,41	5.173,75		
ADALIMUMAB FRESENIUS (ADAB)		0,00	94,32			
ADALIMUMAB HAEMATO ABBVIE (ADAB)	1,85	0,40	94,32			
ADALIMUMAB HEXAL (ADAB)	1,82	0,37	93,92	5.213,82		
ADALIMUMAB INOPHA ABBVIE (ADAB)	0,00	0,00	93,55			
ADALIMUMAB KOHL ABBVIE (ADAB)	5,50	1,13	93,55			
ADALIMUMAB KOHL AMGEN (ADAB)		0,00	92,41			
ADALIMUMAB KOHL BIOGEN (ADAB)		0,00	92,41			
ADALIMUMAB KOHL MYLAN (ADAB)		0,00	92,41			
ADALIMUMAB MEDICO ABBVIE (ADAB)	1,02	0,21	92,41			
ADALIMUMAB MYLAN (ADAB)	0,56	0,11	92,20			
ADALIMUMAB NMG ABBVIE (ADAB)	0,48	0,10	92,09			
ADALIMUMAB ORI ABBVIE (ADAB)	3,85	0,79	91,99			
ADALIMUMAB ORI BIOGEN (ADAB)		0,00	91,20			
ADALIMUMAB ORI MYLAN (ADAB)		0,00	91,20			
ADALIMUMAB PARANOVA BIOGEN (ADAB)		0,00	91,20			
CERTOLIZUPEGOL ABACUS UCB (CEAP)	0,71	0,15	91,20			
CERTOLIZUPEGOL ADEQUA UCB (CEAP)		0,00	91,05			
CERTOLIZUPEGOL AXICORP UCB (CEAP)	0,17	0,04	91,05			
CERTOLIZUPEGOL BB UCB (CEAP)		0,00	91,02			
CERTOLIZUPEGOL CANOMA UCB (CEAP)		0,00	91,02			
CERTOLIZUPEGOL CC UCB (CEAP)	0,10	0,02	91,02			
CERTOLIZUPEGOL EMRA UCB (CEAP)	0,06	0,01	91,00			
CERTOLIZUPEGOL EURIM UCB (CEAP)	0,28	0,06	90,99			
CERTOLIZUPEGOL HAEMATO UCB (CEAP)	0,16	0,03	90,93			
CERTOLIZUPEGOL INOPHA UCB (CEAP)		0,00	90,90			
CERTOLIZUPEGOL KOHL UCB (CEAP)	0,22	0,04	90,90			
CERTOLIZUPEGOL ORI UCB (CEAP)	0,38	0,08	90,85			
CERTOLIZUPEGOL UCB (CEAP)	38,97	8,03	90,77			
ETANERCEPT 2CARE4 BIOGEN (ETCE)	0,00	0,00	42,75			
ETANERCEPT AAHA BIOGEN (ETCE)	0,01	0,00	42,74			

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeiträge

Preis- und Produktstand: 01.05.2019 (AVP)

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 485,4 (Basis 2018)
 Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd			1,05 IULG3 1	1,81 IULG 1	1,81 IULG1 1
	%isol.	%isol.	%kum.			
ETANERCEPT AAHA PRIZER (ETCE)	0,19	0,04	42,74			
ETANERCEPT ABACIUS BIOGEN (ETCE)	2,31	0,48	42,70			
ETANERCEPT ABACIUS HEXAL (ETCE)	0,02	0,00	42,23			
ETANERCEPT ABACIUS PFIZER (ETCE)	3,25	0,67	42,22			
ETANERCEPT ACA PFIZER (ETCE)	0,12	0,02	41,55			
ETANERCEPT ADEQUA BIOGEN (ETCE)	0,06	0,01	41,53			
ETANERCEPT ADEQUA PFIZER (ETCE)	0,13	0,03	41,52			
ETANERCEPT ADL PFIZER (ETCE)	0,00	0,00	41,49			
ETANERCEPT AXICORP BIOGEN (ETCE)	0,58	0,12	41,49			
ETANERCEPT AXICORP PFIZER (ETCE)	2,12	0,44	41,37			
ETANERCEPT BB BIOGEN (ETCE)		0,00	40,93			
ETANERCEPT BB PFIZER (ETCE)	0,01	0,00	40,93			
ETANERCEPT BERAG BIOGEN (ETCE)	0,06	0,01	40,93			
ETANERCEPT BERAG PFIZER (ETCE)	0,21	0,04	40,92			
ETANERCEPT BIOGEN (ETCE)	61,48	12,67	40,88			
ETANERCEPT CANOMA PFIZER (ETCE)	0,06	0,01	28,21			
ETANERCEPT CC BIOGEN (ETCE)	0,74	0,15	28,20			
ETANERCEPT CC HEXAL (ETCE)		0,00	28,05			
ETANERCEPT CC PFIZER (ETCE)	1,39	0,29	28,05			
ETANERCEPT DOC PFIZER (ETCE)	0,06	0,01	27,76			
ETANERCEPT EMIRA HEXAL (ETCE)	0,01	0,00	27,75			
ETANERCEPT EMIRA PFIZER (ETCE)	1,40	0,29	27,75			
ETANERCEPT EURIM BIOGEN (ETCE)	0,64	0,13	27,46			
ETANERCEPT EURIM HEXAL (ETCE)	0,07	0,01	27,33			
ETANERCEPT EURIM PFIZER (ETCE)	1,70	0,35	27,31			
ETANERCEPT EUROPEAN BIOGEN (ETCE)		0,00	26,96			
ETANERCEPT EUROPEAN PFIZER (ETCE)	0,29	0,06	26,96			
ETANERCEPT HAEMATO BIOGEN (ETCE)	1,12	0,23	26,90			
ETANERCEPT HAEMATO HEXAL (ETCE)	0,09	0,02	26,68			
ETANERCEPT HAEMATO PFIZER (ETCE)	2,26	0,47	26,66			
ETANERCEPT HEXAL (ETCE)	14,84	3,06	26,19			
ETANERCEPT INOPHA PRIZER (ETCE)	0,00	0,00	23,13			
ETANERCEPT KOHL BIOGEN (ETCE)	3,04	0,63	23,13			
ETANERCEPT KOHL HEXAL (ETCE)	0,13	0,03	22,51			
ETANERCEPT KOHL PFIZER (ETCE)	2,47	0,51	22,48			
ETANERCEPT MEDICO PFIZER (ETCE)	0,17	0,03	21,97			
ETANERCEPT NMG PFIZER (ETCE)	0,57	0,12	21,94			
ETANERCEPT ORI BIOGEN (ETCE)	0,48	0,10	21,82			
ETANERCEPT ORI HEXAL (ETCE)	0,04	0,01	21,72			
ETANERCEPT ORI PFIZER (ETCE)	1,45	0,30	21,71			
ETANERCEPT ORIGINALIS PFIZER (ETCE)		0,00	21,41			
ETANERCEPT PARANOVA BIOGEN (ETCE)	0,43	0,09	21,41			
ETANERCEPT PRIZER (ETCE)	57,22	11,79	21,32			
GOLIMUMAB AAHA MSD (GOAB)	0,00	0,00	9,54			
GOLIMUMAB AAS MSD (GOAB)		0,00	9,54			
GOLIMUMAB ABACUS MSD (GOAB)	1,65	0,34	9,54			
GOLIMUMAB ADEQUA MSD (GOAB)		0,00	9,20			
GOLIMUMAB AXICORP MSD (GOAB)	0,59	0,12	9,20			
GOLIMUMAB CANOMA MSD (GOAB)	0,02	0,00	9,08			
GOLIMUMAB CC MSD (GOAB)	0,95	0,20	9,07			
				6.180,92	6.183,73	
				6.183,80	6.183,80	
				6.182,15		

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis- und Produktstand: 01.05.2019 (AVP)

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 485,4 (Basis 2018)
 Umsatz (in Mio. EURO): 2.144,3

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	1,05 IULG3 1			1,81 IULG 1			1,81 IULG1 1		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	Vo in Tsd	%isol.	%kum.
GOLIMUMAB EURIM MSD (GOAB)	0,59	0,12	8,88						
GOLIMUMAB EUROPEAN MSD (GOAB)	0,01	0,00	8,75						
GOLIMUMAB HAEMATO MSD (GOAB)	1,13	0,23	8,75	6.185,85					
GOLIMUMAB INOPHA MSD (GOAB)	0,00	0,00	8,52						
GOLIMUMAB KOHL MSD (GOAB)	0,76	0,16	8,52	6.185,85					
GOLIMUMAB MSD (GOAB)	40,23	8,29	8,36	6.312,34					
GOLIMUMAB ORI MSD (GOAB)	0,21	0,04	0,07	6.182,15					
GOLIMUMAB PARANOVA MSD (GOAB)	0,14	0,03	0,03	6.185,85					
Summen (Vo in Tsd.)	485,38			4,91			2,74		
Anteilswerte (%)				1,01			0,57		

Abkürzungen	Darreichungsformen	Kürzel	Langform	Einzelwirkstoffe	Kürzel	Langform
		IULG	Injektionslösung		ADAB	Adalimumab
		PULV	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		CEAP	Certolizumab pegol
					ETCE	Etanercept
					GOAB	Golimumab

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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
<i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdoku ment</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Doku ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) § 35 Absatz 2 SGB V

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



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/Fun

Datum:
20. Juli 2020

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX und X der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

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 bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- **Festbetragsgruppenbildung und Vergleichsgrößenaktualisierung**
 - **TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2**

eine mündliche Anhörung anberaunt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. August 2020
um 13:00 Uhr**

als eMeeting

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 **31. Juli 2020** 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.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.
i. A. Birgit Hein
Referentin

Anlagen