

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung

Vom 8. Juni 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>11</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **a. Erstfassung Anlage VIIa**

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V für die ärztliche Verordnung Hinweise zur „Austauschbarkeit“ von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (sog. Biosimilars) unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zu geben, hat der G-BA mit Beschluss vom 20. August 2020 in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie § 40a eingefügt und hierzu eine Anlage VIIa mit Informationen zum Zulassungsstatus von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln sowie zu diesen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Biosimilars) ergänzt. Anlage VIIa ist bislang noch nicht besetzt, mit vorliegendem Beschlussentwurf soll die Erstfassung der deklaratorischen Listung biotechnologisch hergestellter (Referenz-) Arzneimittel einschließlich Biosimilars erfolgen.

In Anlage VIIa werden für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen es mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) oder mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, die Zulassungszusammenhänge informatorisch abgebildet. Kriterium für die Aufnahme in die Anlage ist eine arzneimittelrechtliche Zulassung, eine Listung in Anlage VIIa setzt nicht das Inverkehrbringen in Deutschland voraus. Insofern enthält die Anlage auch Arzneimittel die zwar zugelassen sind, aber in Deutschland nicht vertrieben werden. Bei Zusammenstellung der Arzneimittel findet keine Überprüfung statt, inwiefern die Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind.

Die Anlage dient als Informationsgrundlage und soll den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Die Zusammenstellung dient als Informationsgrundlage und hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Verordnerin oder den Verordner auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Ordnungsweise unter Einbeziehung weiterer Arzneimittel einschließlich Biosimilars. Die generellen Vorgaben in Form von Hinweisen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel nach § 40a Absatz 1 bis 5 bleiben von den Angaben in der Anlage VIIa unberührt.

Anlage VIIa gliedert sich in drei Spalten: in der ersten Spalte sind biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe aufgeführt, in der zweiten Spalte die Handelsnamen der zugelassenen Original-/Referenzarzneimittel mit dem jeweiligen Wirkstoff, gegebenenfalls ergänzt um die in dem Arzneimittel enthaltene Proteinvariante oder die Applikationsart als Klammerzusatz. In der dritten Spalte werden in der jeweiligen Zeile der Original-/Referenzarzneimitteln die Biosimilars aufgeführt bei deren Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG jeweils auf diese Arzneimittel Bezug genommen wurde; falls zur Klarstellung erforderlich sind die Handelsnamen der Biosimilars ebenfalls ergänzt um einen Klammerzusatz aus dem die in dem Arzneimittel enthaltene Proteinvariante oder die Applikationsart hervorgeht. In der Anlage werden die Schutzzeichen der Handelsnamen nicht abgebildet, die Markenrechte bleiben davon unberührt.

Bei den Wirkstoffen in biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln handelt es sich im Falle von Proteinen jeweils um denselben Wirkstoff, wenn dieser dieselbe Aminosäuresequenz aufweist; dabei kann sich das Molekül in der Glykosylierung oder Tertiärstruktur unterscheiden. Als ein und derselbe Wirkstoff gelten grundsätzlich auch durch unterschiedliche (biotechnologische) Verfahren hergestellte Wirkstoffe (4. Kapitel § 16 Absätze 2 und 3 VerfO). Ein Konjugat eines Wirkstoffs mit Polyethylenglycol (pegylierter Wirkstoff) und der nichtkonjugierte Wirkstoff werden hingegen nicht als derselbe Wirkstoff angesehen.

Sofern für einen Wirkstoff Referenzarzneimittel oder Biosimilars sowohl zur subkutanen als auch zur intravenösen Applikation zugelassen sind, werden beide Arzneimittel jeweils mit einem entsprechenden Klammerzusatz aufgeführt, auch wenn diese Arzneimittel auf Grundlage derselben Zulassung bzw. einer entsprechenden Zulassungserweiterung für eine weitere Darreichungsform vertrieben werden und den gleichen Handelsnamen haben. In der Erstfassung der Anlage trifft dies für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Infliximab, Rituximab und Trastuzumab zu.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Enoxaparin wurden nicht in die Anlage VIIa aufgenommen, obgleich Enoxaparin-haltige Nachahmerpräparate nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen worden sind („Biosimilar-Zulassung“). Enoxaparin-haltige Arzneimittel werden allerdings nicht biotechnologisch hergestellt und unterfallen insoweit nicht dem Regelungsgegenstand.

Sofern es zu einem biotechnologisch hergestellten Referenz- bzw. Original-Arzneimittel nicht biotechnologisch hergestellte Nachahmerpräparate mit demselben, allerdings nicht biotechnologisch hergestellten, Wirkstoff gibt, wird darauf in Spalte 1 der Tabelle in Anlage VIIa hingewiesen. Dies betrifft in der Erstfassung der Anlage den Wirkstoff Teriparatid. Zu dem biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel Forsteo gibt es neben Biosimilars auch chemisch-synthetisch hergestellte Nachahmerpräparate mit Zulassungen nach Artikel 10 Absatz 1 und Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG („Hybrid-Zulassung“ bzw. generische Zulassung).

Liegen für biotechnologisch hergestellte Original-/Referenzarzneimittel Zulassungen auf Grundlage der vorklinischen und klinischen Unterlagen eines anderen wirkstoffgleichen Arzneimittels mit derselben qualitativen und quantitativen Wirkstoffzusammensetzung und derselben Darreichungsform vor („Multiples“ oder „Duplicates“ bzw. „Dubletten“), so werden diese der vollständigen Informationsgrundlage dienend ebenfalls als wirkstoffgleiche Original-/Referenzarzneimittel unabhängig davon abgebildet, auf welches dieser Arzneimittel die Biosimilars mit deren Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG konkret Bezug genommen haben. Eine Zulassung aufgrund eines Antrags im Sinne des Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC („Multiples“ oder „Duplicates“ bzw. „Dubletten“) setzt demnach eine Identität der biologisch hergestellten Arzneimittel voraus. Nach einer hierzu eingeholten

Auskunft des G-BA bei den Bundesoberbehörden prüft die zuständige Zulassungsbehörde darüber hinaus bei Änderung z. B. des Herstellers oder von Herstellungsprozess und Ausgangsstoffen, ob die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile gleich bleiben und damit die Voraussetzung für die Aufrechterhaltung des regulatorischen Status als „Dubletten“ im Verhältnis der „Dublettenpaare“ weiterhin als erfüllt anzusehen sind und somit auch gegenüber den jeweiligen Biosimilars erfüllt sind. Dementsprechend werden die entsprechenden Original-/Referenzarzneimittel nicht in separaten Zeilen, sondern mit Kommatrennung in einer Zeile abgebildet. Ergänzend wird eine erläuternde Fußnote aufgenommen. In der vorliegenden Fassung trifft dies für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Insulin human, Insulin lispro, Interferon beta und Simoctocog zu. Die sogenannten „Dublettenpaare“ können sich aber auch ohne explizite Zulassungserweiterung eines Partners unterschiedlich weiterentwickeln. Sofern es zu Unterschieden hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheitsprofil kommt, verlieren diese jedoch den regulatorischen Status „Dubletten“. Tritt dies für die in der Anlage genannten Dubletten ein, so wird die Darstellung dahingehend geändert, dass die entsprechenden Arzneimittel in separaten Zeilen abgebildet werden.

Sofern sich die Wirkstoffe von Original-/Referenzarzneimitteln in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden, werden diese ebenfalls mit Kommatrennung in einer Zeile abgebildet und eine erläuternde Fußnote aufgenommen. In der vorliegenden Fassung betrifft dies Arzneimittel mit dem Wirkstoff Epoetin theta.

Wird die Zulassung von Arzneimitteln gelöscht und sind diese noch verkehrsfähig, so werden diese Arzneimittel noch bis zum Ablauf der Verkehrsfähigkeit in der Anlage geführt und in einer entsprechenden Fußnote darauf hingewiesen. In der vorliegenden Fassung trifft dies für das Arzneimittel Roferon A (Interferon alfa) zu.

Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 AMG (advanced therapy medicinal products, ATMP) werden zunächst nicht in Anlage VIIa abgebildet, da für diese bislang keine Biosimilars zugelassen wurden.

In der nachfolgenden Übersicht werden die Arzneimittel entsprechend § 40a Absatz 6 aufgeführt.

Wirkstoff	Original-/Referenzarzneimittel <sup>1</sup>	im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) <sup>1</sup>
1	2	3
Adalimumab	Humira	Amgevita, Amsparity, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Yuflyma
Aflibercept	Eylea	
	Zaltrap	
Agalsidase	Replagal (Agalsidase alfa)	
	Fabrazyme (Agalsidase beta)	

<sup>1</sup> In der Anlage werden die Schutzzeichen der Handelsnamen nicht abgebildet, die Markenrechte bleiben davon unberührt

Bevacizumab	Avastin	Abevmy, Alymsys, Aybintio, Equidacent, Lextemy, Mvasi, Onbevzi, Oyavas, Zirabev
Denosumab	Prolia	
	Xgeva	
Epoetin	Erypo (Epoetin alfa)	Abseamed (Epoetin alfa), Binocrit (Epoetin alfa), Epoetin Alfa Hexal (Epoetin alfa), Retacrit (Epoetin zeta), Silapo (Epoetin zeta)
	NeoRecormon (Epoetin beta)	
	Biopoin (Epoetin theta), Eporatio (Epoetin theta) <sup>2</sup>	
Etanercept	Enbrel	Benepali, Erelzi, Nepexto
Filgrastim	Neupogen	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
Follitropin	Gonal-f (Follitropin alfa)	Bemfola (Follitropin alfa), Ovaleap (Follitropin alfa)
	Puregon (Follitropin beta)	
	Rekovelte (Follitropin delta)	
Infliximab	Remicade (intravenöse Applikation)	Flixabi, Inflectra, Remsima, Zessly
		Remsima (subkutane Applikation)
Insulin aspart	NovoRapid	Insulin aspart Sanofi, Kixelle
	NovoMix	
	Fiasp	
Insulin glargin	Lantus	Abasaglar, Semglee
	Toujeo	
Insulin human	Actraphane, Mixtard <sup>3</sup>	
	Actrapid	
	Huminsulin	
	Insulatard, Protaphane <sup>4</sup>	
	Insuman	

<sup>2</sup> Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess von Biopoin und Eporatio unterscheiden sich nicht

<sup>3</sup> Zulassung auf der Grundlage eines Antrags im Sinne des Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Actraphane

<sup>4</sup> Zulassung auf der Grundlage eines Antrags im Sinne des Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Insulatard

Insulin lispro	Humalog, Liprolog <sup>5</sup>	Insulin lispro Sanofi
	Lyumjev	
Interferon alfa	Roferon A (Interferon alfa-2a) <sup>6</sup>	
	IntronA (Interferon alfa-2b)	
Interferon beta	Avonex (Interferon beta-1a)	
	Rebif (Interferon beta-1a)	
	Betaferon (Interferon beta-1b), Extavia <sup>7</sup> (Interferon beta-1b)	
Nonacog	BeneFIX (Nonacog alfa)	
	Rixubis (Nonacog gamma)	
Octocog alfa	Advate	
	Kogenate Bayer	
	Kovaltry	
	Recombinate	
Pegfilgrastim	Neulasta	Cegfila, Fulphila, Grasustek, Nyvepria, Pelgraz, Pelmeg, Ziextenzo
Peginterferon alfa	Pegasys (Peginterferon alfa-2a)	
	PegIntron (Peginterferon alfa-2b)	
Rituximab	MabThera (intravenöse Applikation)	Blitzima, Ritemvia, Rixathon, Riximyo, Ruxience, Truxima
	MabThera (subkutane Applikation)	
Semaglutid	Ozempic	
	Rybelsus	

<sup>5</sup> Zulassung auf der Grundlage eines Antrags im Sinne des Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Humalog

<sup>6</sup> Zulassung auf Antrag des Unternehmers gelöscht, aber noch verkehrsfähig bis 30.06.2022

<sup>7</sup> Zulassung nach Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Betaferon

Somatotropin	Genotropin	Omnitrope
	Humatrope	
	Norditropin	
	NutropinAq	
	Saizen	
	Zomacton	
Simoctocog	Nuwiq (Simoctocog alfa), Vihuma <sup>8</sup> (Simoctocog alfa)	
Teriparatid <i>(es liegen auch generische Zulassungen vor)</i>	Forsteo	Livogiva, Movymia, Terrosa
Trastuzumab	Herceptin (intravenöse Applikation)	Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera, Zercepac
	Herceptin (subkutane Applikation)	

Der Anlage liegen folgende Zulassungszusammenhänge biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel zugrunde:

Es ist ein Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab zugelassen (Humira). Ebenfalls zugelassen sind Amgevita, Amsparity, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi und Yuflyma, die bezugnehmend auf Humira nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurden.

Es sind zwei Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Aflibercept zugelassen (Eylea, Zaltrap).

Es sind zwei Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Agalsidase zugelassen, wobei Replagal die Proteinvariante Agalsidase alfa und Fabrazyme die Proteinvariante Agalsidase beta enthält.

Es ist ein Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Bevacizumab zugelassen (Avastin). Ebenfalls zugelassen sind Abevmy, Alymsys, Aybintio, Equidacent, Lextemy, Mvasi, Onbevzi, Oyavas und Zirabev, die bezugnehmend auf Avastin nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurden.

Es sind zwei Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Denosumab zugelassen (Prolia, Xgeva).

Es sind vier Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Epoetin zugelassen, wobei Erypo die Proteinvariante Epoetin alfa, NeoRecormon die Wirkstoffmodifikation Epoetin beta, Biopoin die Proteinvariante Epoetin theta und Eporatio die Proteinvariante Epoetin theta enthält. Die Wirkstoffe der Arzneimittel Biopoin und Eporatio unterscheiden sich nicht in Bezug auf ihre Ausgangsstoffe und den Herstellungsprozess.

Ebenfalls zugelassen sind Abseamed, Binocrit, Epoetin Alfa Hexal, Retacrit und Silapo, die bezugnehmend auf Erypo nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars

<sup>8</sup> Zulassung nach Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Nuwiq

zugelassen wurden. Diese Biosimilars unterscheiden sich hinsichtlich der enthaltenen Proteinvariante (Abseamed, Binocrit und Epoetin Alfa Hexal: Epoetin alfa; Retacrit und Silapo: Epoetin zeta).

Es ist ein Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Etanercept zugelassen (Enbrel). Ebenfalls zugelassen sind Benepali, Erelzi und Nepexto, die bezugnehmend auf Enbrel nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurden.

Es ist ein Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Filgrastim zugelassen (Neupogen). Ebenfalls zugelassen sind Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim und Zarzio, die bezugnehmend auf Neupogen nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurden.

Es sind drei Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Follitropin zugelassen, wobei Gonal-f die Proteinvariante Follitropin alfa, Puregon die Proteinvariante Follitropin beta und Rekovelle die Proteinvariante Follitropin delta enthält. Ebenfalls zugelassen sind Bemfola und Ovaleap, die bezugnehmend auf Gonal-f nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurden und die Proteinvariante Follitropin alfa enthalten.

Es ist ein Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Infliximab zur intravenösen Anwendung zugelassen (Remicade). Ebenfalls zugelassen sind Flixabi, Inflectra, Remsima und Zessly, die bezugnehmend auf Remicade nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zur intravenösen Anwendung zugelassen wurden. Für das Biosimilar Remsima liegt eine Zulassungserweiterung für eine subkutane Anwendung vor.

Es sind drei Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Insulin aspart zugelassen (NovoRapid, NovoMix und Fiasp). Ebenfalls zugelassen sind Insulin aspart Sanofi und Kixelle, die bezugnehmend auf NovoRapid nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurden.

Es sind zwei Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Insulin glargin zugelassen (Lantus und Toujeo). Toujeo wurde als Erweiterung der Zulassung von Lantus („Line Extension“) zugelassen; Lantus und Toujeo sind somit keine „Dublettenpartner“ und werden in getrennten Zeilen dargestellt. Ebenfalls zugelassen sind Abasaglar und Semglee, die bezugnehmend auf Lantus nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurden.

Es sind sieben Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Insulin human zugelassen (Actraphane, Actrapid, Huminsulin, Insulatard, Insuman, Mixtard und Protaphane). Für Mixtard und Protaphane liegt eine Zulassung auf der Grundlage eines informed consent Antrags im Sinne von Artikel 10c der Richtlinie 2001/83/EG unter Verwendung der Unterlagen von Actraphane bzw. Insulatard vor.

Es sind drei Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Insulin lispro zugelassen (Humalog, Liprolog und Lyumjev). Für Liprolog liegt eine Zulassung auf der Grundlage eines informed consent Antrags im Sinne von Artikel 10c der Richtlinie 2001/83/EG unter Verwendung der Unterlagen von Humalog vor. Ebenfalls zugelassen ist Insulin lispro Sanofi, das bezugnehmend auf Humalog nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilar zugelassen wurde.

Es sind zwei Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon alfa zugelassen, wobei Roferon A die Proteinvariante Interferon alfa-2a und IntronA die Proteinvariante Interferon alfa-2b enthält. Die Zulassung von Roferon A wurde auf Antrag des Unternehmers gelöscht, es ist aber noch verkehrsfähig bis zum 30.06.2022.

Es sind vier Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon beta zugelassen, wobei Avonex und Rebif die Proteinvariante Interferon beta-1a und Betaferon und Extavia die



Proteinvariante Interferon beta-1b enthalten. Für Extavia liegt eine Zulassung gemäß Artikel 10c der Richtlinie 2001/83/EG unter Verwendung der Unterlagen von Betaferon vor.

Es sind zwei Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Nonacog zugelassen, wobei BeneFIX die Wirkstoffmodifikation Nonacog alfa und Rixubis die Wirkstoffmodifikation Nonacog gamma enthält.

Es sind vier Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Octocog alfa zugelassen (Advate, Kogenate Bayer, Kovaltry und Recombinate).

Es ist ein Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Pegfilgrastim zugelassen (Neulasta). Ebenfalls zugelassen sind Cegfila, Fulphila, Grasustek, Nyvepria, Pelgraz, Pelmeg und Ziextenzo, die bezugnehmend auf Neulasta nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurden.

Es sind zwei Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Peginterferon alfa zugelassen, wobei Pegasys die Proteinvariante Peginterferon alfa-2a und PegIntron die Proteinvariante Peginterferon alfa-2b enthält.

Es ist ein Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Rituximab zur intravenösen sowie zur subkutanen Anwendung zugelassen (MabThera). Ebenfalls zugelassen sind Blitzima, Ritemvia, Rixathon, Riximyo, Ruxience und Truxima, die bezugnehmend auf MabThera nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zur intravenösen Anwendung zugelassen wurden.

Es sind zwei Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Semaglutid zugelassen (Ozempic und Rybelsus).

Es sind sechs Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Somatropin zugelassen (Genotropin, Humatrope, Norditropin, NutropinAq, Saizen und Zomacton). Ebenfalls zugelassen ist Omnitrope, das bezugnehmend auf Genotropin nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurde.

Es sind zwei Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Simoctocog zugelassen (Nuwiq, Vihuma). Für Vihuma liegt eine Zulassung gemäß Artikel 10c der Richtlinie 2001/83/EG unter Verwendung der Unterlagen von Nuwiq vor.

Es ist ein Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Teriparatid zugelassen (Forsteo). Ebenfalls zugelassen sind Livogiva, Movymia und Terrosa, die bezugnehmend auf Forsteo nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zugelassen wurden. Zugelassen sind weitere, nicht biotechnologisch hergestellte Teriparatid-haltige Arzneimittel mit Bezugnahme auf die Zulassung von Forsteo (Osteoteri, Terioste, Teriparatid Alvogen, Teriparatid BCN Peptides, Teriparatid Biogaran, Teriparatid ratiopharm, Teriparatid Heumann, Teriparatid Vianex, Teriparatid Welding, Teripen Aristo, Tetridar).

Es ist ein Original-/ Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Trastuzumab zur intravenösen sowie zur subkutanen Anwendung zugelassen (Herceptin). Ebenfalls zugelassen sind Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera und Zercepac, die bezugnehmend auf Herceptin nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars zur intravenösen Anwendung zugelassen wurden.

## **b. Entscheidungsgrundlagen**

### **4. Titel Darstellung der Zulassungszusammenhänge von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln in der AM-RL nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 40a Absatz 6 AM-RL**

#### **§ 54 Aufgreifkriterien für die Übersicht biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel**

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss erstellt eine informatorische Übersicht der Zulassungszusammenhänge biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel zu denen es mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) oder mehrere wirkstoffgleiche Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt. Anknüpfungspunkt für die Aufnahme eines Arzneimittels ist dessen arzneimittelrechtliche Zulassung; die jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete bleiben außer Betracht.
- (2) Derselbe biotechnologisch hergestellte Wirkstoff weist im Falle von Proteinen dieselbe Aminosäuresequenz auf; dabei kann sich das Molekül in der Glykosylierung oder Tertiärstruktur unterscheiden. Als ein und derselbe Wirkstoff gelten grundsätzlich auch durch unterschiedliche, auch nicht-biotechnologische Verfahren hergestellte Wirkstoffe.

#### **§ 55 Verfahren**

Abweichend von den Regelungen des 1. Kapitel ist bei Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VIIa zur Arzneimittel-Richtlinie für die Abgabe von Stellungnahmen in der Regel eine Stellungnahmefrist von zwei Wochen vorgesehen. Die Anlage VIIa der Arzneimittel-Richtlinie wird durch einvernehmlichen Beschluss des Unterausschusses geändert.

#### **§ 56 Einsicht in Zulassungsunterlagen**

Sofern dies für die Aktualisierung der Darstellung der Zulassungszusammenhänge erforderlich ist, erhält der Gemeinsame Bundesausschuss auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei den zuständigen Bundesoberbehörden.

zu § 54:

In die Übersicht der Zulassungszusammenhänge biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel in Anlage VIIa zur AM-RL werden für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen es mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) oder mehrere wirkstoffgleiche Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, die Zulassungszusammenhänge informatorisch abgebildet. Die Anlage soll den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Die Zusammenstellung dient als Informationsgrundlage und hat keinen abschließenden Charakter. Bei Zusammenstellung der Arzneimittel findet keine Überprüfung statt, inwiefern die Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Verordnerin oder den Verordner auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Ordnungsweise unter Einbeziehung weiterer Biosimilars Rechnung zu tragen.

Die Kriterien zur Feststellung der Wirkstoffgleichheit sind deckungsgleich mit denen in 4. Kapitel § 16 VerFO.

zu § 55:

In Anlage VIIa erfolgt eine informatorische Abbildung der Zulassungszusammenhänge. Da es sich bei Änderungen der Anlage VIIa um Richtlinienänderungen handelt, ist jeweils ein Stellungnahmeverfahren durchzuführen, auch wenn den Änderungen keine Wertungsentscheidungen zugrunde liegen. Vor dem Hintergrund des informatorischen Charakters der Anlage ist eine Verkürzung der Frist für die Abgabe von Stellungnahmen auf zwei Wochen abweichend von 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerFO gerechtfertigt.

Bei Änderungen der Anlage VIIa, handelt es sich damit auch um delegationsfähige Entscheidungen, die den Kerngehalt von Richtlinien, Entscheidungen nach §§ 137 Abs. 3 oder 137b SGB V oder Empfehlungen nach § 137f SGB V nicht berührt. Insofern wird die Entscheidungsbefugnis zur Änderung der Anlage VIIa auf den Unterausschuss übertragen. Kann bei der Beschlussfassung keine Einstimmigkeit erreicht werden, ist gemäß § 20 Abs. 4 Satz 2 der Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Beschlussfassung durch das Plenum herbeizuführen. 1. Kapitel § 4 Absatz 2 Satz 3 VerFO bleibt unberührt.

Zu § 56:

Anknüpfungspunkt für die Aufnahme in die Anlage ist eine arzneimittelrechtliche Zulassung der jeweiligen Arzneimittel. Sofern sich hinsichtlich einer Aktualisierung der Anlage VIIa diesbezüglich Fragen ergeben, erhält der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Dabei kann der Gemeinsame Bundesausschuss die zur Verfügung gestellten Informationen unter Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen verwenden.

### **3.      Verfahrensablauf**

Mit Beschluss vom 20. August 2020 hat der G-BA die AM-RL in § 40a um eine Regelung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln sowie um eine Anlage VIIa, in der die Zulassungszusammenhänge von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln und Biosimilars deskriptiv dargestellt werden, ergänzt. Bisher ist Anlage VIIa noch nicht besetzt. Zur Erstfassung von Anlage VIIa wurde in der Sitzung einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 14. September 2020, 12. Oktober 2020, 16. November 2020, 14. Dezember 2020, 18. Januar 2021, 15. März 2021, 19. April 2021 und 17. Mai 2021 über die Erstfassung von Anlage VIIa beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. Juni 2021 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Juni 2021 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerFO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	14. September 2020 12. Oktober 2020 16. November 2020 14. Dezember 2020 18. Januar 2021	Beratung über die Erstfassung der Anlage VIIa zur AM-RL
UA Arzneimittel	9. Februar 2021	Beratung über die Erstfassung der Anlage VIIa zur AM-RL
AG Nutzenbewertung	15. März 2021 19. April 2021 17. Mai 2021	Beratung über die Erstfassung der Anlage VIIa zur AM-RL
UA Arzneimittel	8. Juni 2021	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage VII Teil A

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.

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

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

**Folgende Organisationen werden angeschrieben:**

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstr. 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	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 e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 8. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken