



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung

Vom 19. November 2021

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	7
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	10
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	77
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	93

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 (VerfO).

2. Bewertungsentscheidung

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 (AM-RL) § 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 Beschluss erfolgt die Erstfassung der deklaratorischen Listung biotechnologisch hergestellter (Referenz-) Arzneimittel einschließlich Biosimilars.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss zur Erstfassung der Anlage VIIa im Grundsatz mit. Im Stellungnahmeverfahren sind neben Einwänden die Anlage VIIa betreffend auch solche mit Bezug zu den Regelungen in § 40a AM-RL vorgebracht worden. Die Patientenvertretung vertritt bzgl. der Auswertung der Stellungnahmen mit Bezug zu den Regelungen in § 40a AM-RL weiterhin ihre Position zu dem entsprechenden Beschluss, verzichtet allerdings auf die gesonderte Darstellung ihrer Positionen in der vorliegenden Beschlussvorlage, da sie für die Entscheidung zur Erstfassung der Anlage VIIa nicht relevant sind.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V wird 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 gegeben.

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 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.)	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

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 17.06.2021 B8).

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	12.07.2021
Bayer Vital GmbH	14.07.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	14.07.2021
Hexal AG	15.07.2021
medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH	14.07.2021
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	14.07.2021
Merck Serono GmbH	09.07.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	08.07.2021
Novartis Pharma GmbH	14.07.2021
Novo Nordisk Pharma GmbH	13.07.2021
Pfizer Deutschland GmbH	14.07.2021
STADAPHARM GmbH	14.07.2021
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	14.07.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	09.07.2021

Organisation	Eingangsdatum
Pro Generika e. V.	13.07.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	02.07.2021
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen und des Berufsverbandes Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng)	12.07.2021

2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Herr Axel Flach Johannes Schmidt
Bayer Vital GmbH	Dr. Anna Bartol Dr. Andrea Mayer-Sandrock
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/ Celgene GmbH	Frau Lina Hohmann Michael Altmann
Hexal AG	Dr. Markus Müller Rudolf Poß
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Volker Bahr
Merck Serono GmbH	Frau Wilma Bilger Frau Nicole Giesl
MSD Sharp & Dohme GmbH	Frau Nadine Walz
Novartis Pharma GmbH	Frau Cristina Wilmer
Novo Nordisk Pharma GmbH	Dr. Robert Haustein Dr. Jasmin Hotzy
Pfizer Deutschland GmbH	Herr Maurice El Talia Herr Dr. Pascal Klaus
STADAPHARM GmbH	Christoph Hagenlocher Dominic Fister
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Petra ten Haaf

Organisation	Name
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Christine Lietz Dr. Matthias Wilken
Pro Generika e. V.	Frederike Voglsamer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Dr. Sabine Sydow
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen und Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng)	Frau Prof. Britta Siegmund PD Dr. Bernd Bokemeyer

2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Axel Flach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Johannes Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bayer Vital GmbH, Dr. Anna Bartol	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bayer Vital GmbH, Dr. Andrea Mayer-Sandrock	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/ Celgene GmbH, Michael Altmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/ Celgene GmbH, Lina Hohmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hexal AG, Dr. Markus Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hexal AG, Rudolf Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Volker Bahr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merck Serono GmbH, Wilma Bilger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merck Serono GmbH, Nicole Giesl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH, Nadine Walz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH, Cristina Wilmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH, Dr. Robert Haustein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH, Dr. Jasmin Hotzy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Deutschland GmbH, Maurice El Talia	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Deutschland GmbH, Dr. Pascal Klaus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
STADAPHARM GmbH, Dominic Fister	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
STADAPHARM GmbH, Christoph Hagenlocher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (.B.A.H), Petra ten Haaf	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), Christine Lietz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), Dr. Matthias Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pro Generika e. V., Frederike Voglsamer	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa), Dr. Sabine Sydow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen und Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng), Prof. Britta Siegmund		Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen und Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng), PD Dr. Bernd Bokemeyer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwände zum Entwurf der Anlage VIIa

1.1 Fehlende Berücksichtigung der zugelassenen Anwendungsgebiete

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie)

Anlage VIIa AM-RL soll dazu dienen, nicht abschließend aufzuzeigen, für welche Arzneimittel die Regelungen aus § 40a AM-RL gelten. Der G-BA stellt selbst den Anspruch eines informatorischen Charakters an die Anlage. Bedingt durch die Ausgestaltung der Anlage wird jedoch der angestrebte, informatorische Charakter verfehlt.

[...] Wesentlich gravierender wiegt jedoch, dass keine Überprüfung stattfindet, inwiefern die gegenübergestellten Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete überhaupt zugelassen sind. Hier besteht die Gefahr, dass fälschlicherweise Arzneimittel eingesetzt werden, die keine Zulassung in dem benötigten Indikationsgebiet des Patienten haben. Der neu eingefügte Absatz „Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen“ reicht aus unserer Sicht nicht aus, um diese Gefahr adäquat zu adressieren, da er nicht am Blickfang der Tabelle teilnimmt. Als Beispiel kann Adalimumab genannt werden. Nur das Referenzprodukt besitzt hier eine Zulassung für die pädiatrische Colitis Ulcerosa und keines der aufgelisteten im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel. Ärztinnen und Ärzte laufen daher Gefahr, Arzneimittel off-label einzusetzen, wenn sie fälschlicherweise vom Indikationsspektrum des Referenzarzneimittels auf die der im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel schließen.

Durch die Notwendigkeit für Ärztinnen und Ärzte, sich über das Indikationsspektrum aller aufgelisteten Arzneimittel in Anlage VIIa AM-RL zu informieren, verliert die Gegenüberstellung der Arzneimittel in der Anlage ihre Relevanz.

Auch ist gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 AM-RL die Voraussetzung für Umstellungen nach Absatz 1 Satz 2 (wirtschaftliche Verordnung und Umstellung auf preisgünstiges Arzneimittel), dass das verordnete biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel über eine Zulassung für die Indikation verfügt, in der es eingesetzt werden soll. Genau diese Information nicht in die Gegenüberstellung der Anlage VIIa AM-RL aufzunehmen, erachten wir als nicht sinnvoll.

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Die Anlage VIIa stellt nach Aussage des G-BA eine Übersicht der regulatorischen Zulassungszusammenhänge dar und berücksichtigt explizit nicht, inwiefern die Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind oder produktspezifische Unterschiede vorliegen. So wird im vorliegenden Beschlussentwurf ergänzt, dass der Übersicht nicht entnommen werden kann, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen. Damit verfehlt die Anlage VIIa das Ziel, den Ärztinnen und Ärzten ausreichende Hinweise für eine wirtschaftliche Verordnung zu geben. Es ist möglich, dass zwischen Biosimilars mit Zulassung auf dasselbe Referenzarzneimittel die therapeutische Vergleichbarkeit nicht vollumfänglich gegeben ist. Entsprechende Unterschiede sind aber bei einem Produktwechsel zu prüfen und insoweit zu berücksichtigen, dass Probleme in der Anwendung sowie in der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) vermieden werden. Die Anlage VIIa suggeriert in der

vorliegenden Form eine Austauschbarkeit, die so nicht gegeben ist. Die Anlage begünstigt in der Folge einen nicht beabsichtigten Off-Label-Use, der die Ärztinnen und Ärzte u.U. Haftungs- und Regressrisiken aussetzt.

Bayer Vital GmbH

Die mit dem jetzigen Entwurf geplante, erstmalige Ausgestaltung der Anlage VIIa suggeriert eine Austauschbarkeit der jeweils zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff aufgelisteten Produkte, die nicht zwangsläufig gegeben ist und die jeweils im Einzelfall sorgfältig geprüft werden muss. Diesem Problem wird trotz des Hinweises des G-BA: „Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen“ nicht ausreichend begegnet.

Dies liegt daran, dass die Erstfassung der Anlage lediglich redaktionellen und unvollständigen Charakter besitzt, da ausschließlich eine arzneimittelrechtliche Zulassung als Kriterium für die Aufnahme gilt. Sowohl eine Überprüfung, ob sich ein aufgeführtes Arzneimittel tatsächlich in Deutschland im Verkehr befindet, als auch inwiefern die aufgeführten Arzneimittel eine Zulassung für dasselbe Anwendungsgebiet besitzen, bleibt aus. Insbesondere die Zulassung für dasselbe Anwendungsgebiet ist jedoch laut § 40a Absatz 3 Satz 1 und 2 AM-RL die Voraussetzung sowohl für die Einstellung auf ein biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel als auch für die potenzielle Umstellung auf ein solches.

Dies führt z.B. im Fall des Wirkstoffs Aflibercept dazu, dass zwei Originalarzneimittel aufgeführt sind (Eylea®, Zaltrap®), die allerdings in völlig unterschiedlichen Indikationen zugelassen sind. Während Eylea® in ophthalmologischen Indikationen zugelassen ist, handelt es sich bei Zaltrap® um ein Onkologikum, zugelassen bei metastasiertem kolorektalem Karzinom. Anhand dieses konkreten Beispiels wird deutlich, dass für die Aufnahme von Wirkstoffen in Anlage VIIa das ausschließliche Kriterium der arzneimittelrechtlichen Zulassung (ohne Prüfung, ob eine Zulassung für die Indikation besteht) nicht nur keinen Erkenntnisgewinn bietet, sondern darüber hinaus die Gefahr der Verordnung von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Indikationen birgt.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Des Weiteren sieht der G-BA keine Überprüfung bzw. Angabe vor, inwiefern die jeweiligen Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind. Damit erfüllt die Anlage VIIa nur unzureichend ihren ursprünglichen Zweck, nämlich eine Handreichung für die verordnenden Ärzte und Ärztinnen bei der Frage von Therapieein- und -umstellungen zu sein. [...] Denn es besteht nicht zwingend eine Übereinstimmung der Anwendungsgebiete zwischen Original und Biosimilar. Einer Zulassung durch die Behörden muss die entsprechende Evidenz zugrunde liegen. [...] Informationen zu den jeweils zugelassenen Anwendungsgebieten sind zudem auch erforderlich, um etwaig bestehende Schutzrechte zu gewährleisten.

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA (Bristol-Myers Squibb)

Durch die Implementierung der Anlage VIIa wird den Ärzt:innen eine Austauschbarkeit der zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff aufgelisteten Medikamente, die nicht zwangsläufig gegeben ist, suggeriert. Da sich sowohl Anwendungsgebiet als auch die Applikationsarten der jeweiligen Arzneimittel unterscheiden können ist eine Umstellung zwangsläufig immer im Einzelfall sorgfältig zu prüfen.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) / Kompetenznetz Darmerkrankungen / Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng)

Die Erstellung der Erstfassung der ergänzenden Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars), um die im Wesentlichen gleichen Biologika und Biosimilars konkret zu benennen, wird ausdrücklich als sinnvoll in ihrer Intention, hier Informationen zur Verfügung zu stellen, unterstützt. Der G-BA hat ausdrücklich den angestrebten informatorischen Charakter der Anlage VIIa formuliert. Um dieses Ziel weitergehend zu erreichen, finden Sie hier aus unserer Sicht dazu einige Kommentare und weitergehende Vorschläge zur möglichen Ergänzung und Optimierung der Anlage VIIa:

- Ein Problem der Anlage VIIa erscheint aus unserer Sicht zu sein, dass keine Darstellung in der Tabelle zu finden ist, ob die gegenübergestellten Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete überhaupt zugelassen sind. So besteht die Gefahr, dass fälschlicherweise Arzneimittel eingesetzt würden, die keine Zulassung in dem benötigten Indikationsgebiet (z.B. bei pädiatrischen Zulassungen) haben. Ein eingefügter Satz „Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen“ erscheint aus unserer Sicht hier nicht ausreichend zu sein, um diese Gefahr, Arzneimittel ungewollt off-label einzusetzen, zu verhindern.
- Auch ist gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 AM-RL die Voraussetzung für eine Umstellung nach Absatz 1 Satz 2 (wirtschaftliche Verordnung und Umstellung auf preisgünstiges Arzneimittel), dass das verordnete biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel über eine Zulassung für die Indikation verfügt, für die es eingesetzt werden soll. Auch gerade deshalb sollte diese Information aufgenommen werden.

Hexal AG

Die Anlage VIIa des vorliegenden Beschlussentwurfs stellt lediglich eine Übersicht der regulatorischen Zulassungszusammenhänge dar und berücksichtigt explizit nicht, inwiefern die Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind oder produktspezifische Unterschiede vorliegen. Im vorliegenden Beschlussentwurf wird diesbezüglich der Anlage VIIa der Satz hinzugefügt, dass der Übersicht nicht entnommen werden kann, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen. Andererseits soll die Anlage VIIa den verordnenden Ärztinnen und Ärzten als Informationsgrundlage dienen und eine wirtschaftliche Verordnung von biologischen Arzneimitteln ermöglichen. [...]

In Bezug auf die Anwendungsgebiete haben z.B. nur ein Teil der am Markt verfügbaren Arzneimittel des Wirkstoffs Adalimumab die Indikation „Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen“ [1,2]. Durch die Gleichstellung dieser Produkte in der Anlage VIIa wird die Austauschbarkeit der Produkte untereinander impliziert. Dies begünstigt nicht nur die Gefahr einer Verordnung in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use). Es steht

1 Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete. Stand April 2021

2 Fachinformation Yuflyma® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Yuflyma® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete. Stand Mai 2021

ebenso im Widerspruch zum § 40a Absatz 3 der Arzneimittel-Richtlinie. Demnach ist die Voraussetzung für eine Umstellung im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnung, dass das verordnete biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel über eine Zulassung für die Indikation verfügt, für die es eingesetzt werden soll.

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (Medac)

Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt Medac aus, dass in den Informationen der Anlage nur ein Mehrwert für Ärztinnen und Ärzte gesehen werde, wenn auch die „anwendungsgemäße Vergleichbarkeit“ dargestellt sei.

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (Medice)

Anlage VIIa lässt keine Rückschlüsse darauf zu, inwiefern die Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind.

Merck Serono GmbH (Merck)

Zweitens werden Original- und Referenzarzneimittel oder Biosimilars neben- und untereinander aufgelistet, obwohl diese Arzneimittel möglicherweise nicht für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind. Für die verschreibenden Ärzte birgt dies die Gefahr ein Arzneimittel im off-label-Bereich zu verordnen.

Insgesamt suggeriert die Liste eine Austauschbarkeit von Arzneimitteln, die nicht in jedem Fall möglich ist, weil manche Arzneimittel [...] nicht für dasselbe Anwendungsgebiet wie andere Referenzprodukte zugelassen sind.

Eine Auflistung in der Art, wie sie momentan vorgesehen ist, ist für Ärzte mit zusätzlichen Rechercharbeiten verbunden und kann zu einer Missinterpretation der Austauschbarkeit führen. Merck schlägt daher vor [...] Arzneimittel unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Anwendungsgebiete aufzulisten.

MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)

Die vorliegende Erstfassung suggeriert eine Austauschbarkeit der Produkte, obwohl sich die Produkte beispielsweise hinsichtlich des Anwendungsgebiets und der Art der Anwendung unterscheiden. Daher sollte deutlich gemacht werden, dass die in der Anlage VIIa aufgeführten Produkte nicht per se austauschbar sind, sondern eine medizinische Prüfung im Einzelfall erforderlich ist.

Novartis Pharma GmbH (Novartis)

Die Darstellung der Arzneimittel hinterlässt den Eindruck einer 1:1 Austauschmöglichkeit der Arzneimittel. Dies ist jedoch nicht gegeben. Die Übersicht berücksichtigt nicht die jeweilig zugelassenen Anwendungsgebiete, Dosierstärken und Applikationsformen.

Der Beschluss selbst besagt: „Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen“.

Dies ist medizinisch und auch patentrechtlich problematisch bezüglich der korrekten Interpretation und Handhabung der gelisteten Präparate im Rahmen des gesetzlichen „Hinweises auf Verordnungsumstellungen“ in der AM-RL § 40a Absätze 1-5, in dem die Anlage VIIa explizit erwähnt wird. Die Anlage VIIa ist auch nicht im Sinne der Patientensicherheit.

Es wird nicht berücksichtigt, dass zum einen tatsächlich unterschiedliche Indikationen zwischen Referenzarzneimittel und ihren Biosimilars bestehen können; zum anderen, dass

diese sich in den Darreichungsformen unterscheiden und sogar je nach zugelassener und vertriebener Dosierung unterschiedliche Indikationen aufweisen können.

Nach § 40a „Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V, Satz 3“ gilt „Voraussetzung für Umstellungen nach Absatz 1 Satz 2 ist, dass das verordnete biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel über eine Zulassung für die Indikation verfügt, für die es eingesetzt werden soll“.

Dies ist beispielsweise schon bei dem Wirkstoff Adalimumab nicht der Fall. Die Zulassung des Original-Biologikums umfasst drei Dosierungen. Die höchste Dosierung ist bei mindestens zweien der aufgeführten im wesentlich gleichen Biosimilars nicht zugelassen und wird nicht in ihren Fachinformationen ausgewiesen. In diesem Fall sind auch die zugelassenen Indikationen der höheren Dosierung von Adalimumab um ein Vielfaches weniger als bei den niedrigeren Dosierungen. Ohne weitere Hinweise in der Anlage VIIa hinsichtlich zugelassener Dosierungen und entsprechenden Indikationen könnte hier eine ärztliche Fehlverordnung und Substitution durch falsch interpretierbare Austauschbarkeit entstehen.

Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)

Die unterschiedlichen Präparate *[Anm.: mit dem Wirkstoff Somatotropin]* sind nicht gleichermaßen für alle Indikationen zugelassen:

Tabelle 4: Zulassungen der Somatotropin-Produkte.

	GHD	UTS	PWS	CNI	SGA	NS	SHOX
Genotropin	✓	✓	✓	✓	✓	-	-
Omnitrope (Biosimilar)	✓	✓	✓	✓	✓	-	-
Humatrope	✓	✓	-	✓	✓	-	✓
Norditropin FlexPro	✓	✓	-	-	✓	✓	-
Norditropin SimpleXx	✓	✓	-	✓	✓	-	-
NutropinAq	✓	✓	-	✓	-	-	-
Saizen	✓	✓	-	✓	✓	-	-
Zomacton	✓	✓	-	-	-	-	-

Quellen: Analyse auf Basis der Fachinformationen der Somatropin-Produkte [3,4,5,6,7,8,9,10]

Plasma Protein Therapeutics Association Deutschland e.V. (PPTA)

Darüber hinaus sieht der Entwurf keine Überprüfung bzw. Angabe vor, inwiefern die jeweiligen Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind. Die Beschränkung auf Informationen zum Zwecke einer „wirtschaftlichen Verordnung“ lässt somit zulassungs- und behandlungsrelevante Aspekte beim Einsatz der hochkomplexen biotechnologisch hergestellten biologischen Wirkstoffe (Original/Referenz- und Nachahmerprodukte) außer Acht. Denn es besteht nicht zwingend eine Übereinstimmung der Anwendungsgebiete zwischen Original und Biosimilar. Auch dies widerspricht der gesetzlichen Vorgabe, die die Berücksichtigung der therapeutischen Vergleichbarkeit von Arzneimitteln, die potentiell als untereinander austauschbar gelten sollen, fordert.

Pro Generika e.V.

§ 40a Absatz 3 Satz 1 der AM-RL benennt maßgebliche Voraussetzungen für eine ärztlich vorgenommene Umstellung auf Biosimilars. Hiernach muss das verordnete Biosimilar über eine Zulassung für die Indikation verfügen, für die es eingesetzt werden soll. Der Beschlussentwurf sieht allerdings vor, in einer Art Disclaimer lediglich darauf hinzuweisen, dass der Tabelle nicht zu entnehmen sei, ob die aufgeführten Arzneimittel in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen. Wenn die Liste der Information der Ärzte dienen soll, ist eine Kenntnis dieser vom G-BA selber aufgestellten Voraussetzung jedoch essentiell.

Verband forschender Pharma-Unternehmen (vfa)

Die Anwendungsgebiete der aufgeführten Substanzen können sich unterscheiden. Der G-BA weist selbst mit folgendem Satz auf diesen Aspekt hin: „Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen.“

Bewertung:

Die Stellungnehmenden führen aus, dass die aktuelle Darstellung im Entwurf der Anlage VIIa eine Vergleichbarkeit der Arzneimittel bezüglich ihrer zugelassenen Anwendungsgebiete vorgebe, diese allerdings nicht gegeben sei. Die Arzneimittel könnten sich je nach Zulassung u. a. in den Anwendungsgebieten, Dosisstärken und Applikationsformen unterscheiden.

3 Fachinformation Genotropin® MiniQuick, Stand Juli 2020

4 Fachinformation Omnitrope® 5mg,10mg,15ml/1,5ml Injektionslösung in einer Patrone, Stand Februar 2021

5 Fachinformation HUMATROPE®, Stand März 2019

6 Fachinformation Norditropin® FlexPro®, Stand Januar 2020

7 Fachinformation Norditropin® SimpleXx® 5 mg/1,5 ml, Stand April 2018

8 Fachinformation NutropinAq 10 mg/2 ml (30 I.E.), Stand Februar 2021

9 Fachinformation Saizen® 5,83mg/ml Injektionslösung in einer Patrone, Stand August 2019

10 Fachinformation ZOMACTON 4mg/10mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand März 2021

Insofern könnten sich auch zwischen Referenzarzneimitteln und ihren Biosimilars Unterschiede bei den zugelassenen Indikationen ergeben. In weiteren Stellungnahmen wird zudem darauf hingewiesen, dass es insbesondere bei abweichenden Dosierungen zu Unterschieden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten käme.

In einer Stellungnahme wird betont, dass die Anlage VIIa im vorliegenden Entwurf bei den Ärztinnen und Ärzten zu zusätzlicher Recherchearbeit und Missinterpretation der Austauschbarkeit führe. Eine Stellungnehmerin regt an, einen Hinweis zu ergänzen, dass zusätzlich eine medizinische Prüfung im Einzelfall erforderlich sei.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Darstellung der Anlage VIIa eine unbeabsichtigte Verordnung der Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) begünstige. Ärztinnen und Ärzte seien damit Haftungs- und Regressrisiken ausgesetzt und die Patientensicherheit werde gefährdet.

Nach den Regelungen in § 40a AM-RL soll eine Umstellung zwischen Biosimilars und ihren Referenzarzneimitteln ebenso wie zwischen Biosimilars untereinander erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Sowohl die Einstellung als auch die Umstellung auf ein preisgünstigeres Arzneimittel darf nur im Rahmen der zugelassenen Anwendungsgebiete erfolgen. Grundlage für die Umstellung sind im Wesentlichen die Bewertungen der zuständigen Zulassungsbehörden, wonach für die Zulassung eines Biosimilars dieses ein jeweils vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Verhältnis zum Referenzarzneimittel aufweisen muss. In Anlage VIIa werden für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen es mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG oder mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, die Zulassungszusammenhänge informatorisch abgebildet. Die Anlage soll den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Sie kann in der Verordnungssoftware abgebildet werden und insbesondere bei Unklarheiten über die jeweilige Referenzierung im Zulassungsverfahren auch aufgrund weitergehender Informationsmöglichkeiten des G-BA bei den zuständigen Bundesoberbehörden einen Mehrwert an Informationen und damit Verordnungssicherheit begründen. Sie hat keinen abschließenden Charakter. Darüber hinaus sind durch die Ärztin oder den Arzt grundsätzlich die Angaben in den Fach- und Gebrauchsinformationen, u. a. Anwendungsgebiete, Dosierungen, Sicherheitsanforderungen sowie besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, entsprechend der arzneimittelrechtlichen Vorschriften bei der Verordnung von Arzneimitteln, zu berücksichtigen. Die Prüfung der zugelassenen Anwendungsgebiete und der Sachgerechtigkeit einer Umstellung im Einzelfall fallen somit in den ärztlichen Zuständigkeitsbereich. Da sowohl Fach- und Gebrauchsinformationen und zukünftig auch die Inhalte der Anlage VIIa über die Praxissoftware abrufbar sein werden, kann den Einwänden eines erhöhten Rechercheaufwands bzw. zur Notwendigkeit eines Hinweises auf eine Prüfung im Einzelfall nicht gefolgt werden. Der G-BA erachtet den vorgesehenen Hinweis im ersten Absatz der Anlage VIIa „Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen“ als ausreichend. Die Bedenken bzgl. eines möglichen Regressrisikos sowie der Gefährdung der Patientensicherheit werden nicht geteilt.

Zur Berücksichtigung unterschiedlicher Applikationsformen siehe auch Bewertung zu den Einwänden 1.4.

Die Einwände beziehen sich nicht ausschließlich auf die zur Stellungnahme gestellte Erstfassung der Anlage VIIa, sondern betreffen auch die Regelung in § 40a AM-RL (Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln). Mit den Einwänden hierzu

hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst; es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

1.2 Fehlende Berücksichtigung der therapeutischen Vergleichbarkeit

BAH

Mit § 129 Abs. 1a Satz 3 ff. SGB V hat der Gesetzgeber dem G-BA den gesetzlichen Auftrag erteilt, „Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel“ zu bestimmen. Dies soll „unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit“ erfolgen. Jedoch beschränken sich die Regelung des § 40a AM-RL sowie die nun veröffentlichte Erstfassung der Anlage VIIa auf die Darstellung der Referenzarzneimittel und die darauf bezugnehmend zugelassenen biosimilaren Arzneimittel. Es fehlen jedoch Hinweise, ob eine therapeutische Vergleichbarkeit gegeben ist, sowie die Berücksichtigung der Besonderheiten biotechnologisch hergestellter Arzneimittel.

Medac

Die Hinweise zur Austauschbarkeit gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V sollen darüber hinaus „unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit“ erfolgen. Deshalb erfordert nach Ansicht von Medac eine dem gesetzlichen Auftrag folgende Anlage VIIa

- zusätzliche Informationen zur therapeutischen Vergleichbarkeit der Arzneimittel mit Hinblick auf die zugelassenen Indikationen,
- zusätzliche Informationen zur therapeutischen Vergleichbarkeit der Arzneimittel mit Hinblick auf die zugelassenen Darreichungsformen und Applikationswege,
- zusätzliche Informationen zur therapeutischen und wirtschaftlichen Vergleichbarkeit mit Hinblick auf die Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten, der Notwendigkeit von Ärztin oder Arzt in der Verabreichung oder sogar der zusätzlich notwendigen Leistung durch Apotheker oder Apothekerin bei einer Herstellung/Konstitution des Arzneimittels.

Pfizer

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 9. August 2019 (BGBl. Jahrgang 2019 Teil I Nr. 30 vom 15. August 2019, S. 1202) wurde dem Gemeinsamen Bundesausschuss der Auftrag erteilt, in seiner Arzneimittel-Richtlinie für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln (nachfolgend „Originale“) durch im Wesentlichen gleiche, biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (nachfolgend „Biosimilars“) unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zu geben. Auf Grundlage dieser Hinweise sollen die Ärzte in die Lage versetzt werden, unter Einbeziehung von wissenschaftlichen Erkenntnissen eigenverantwortlich darüber zu entscheiden, in welchen Fällen ein Patient auf ein Biosimilar umgestellt werden kann. [...]

Die wissenschaftliche Bewertung und medizinische Feststellung der therapeutischen Austauschbarkeit eines biologischen Originals durch Biosimilars ist daher das wesentliche Merkmal des gesetzlichen Regelungsauftrags. [...]

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Beschluss vom 20. August 2020 den ersten Teil des gesetzlichen Regelungsauftrags umgesetzt (BAnz AT 11. November 2020 B1). Mit diesem

Beschluss wurde in die Arzneimittel-Richtlinie (nachfolgend „AM-RL“) ein neuer § 40a eingefügt, der nach seiner amtlichen Überschrift „Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln“ enthalten soll. In dieser Vorschrift wurden (noch) keine produktspezifischen, sondern lediglich produktübergreifende Regelungen genereller Natur getroffen. Insofern kann man von einem „Allgemeinen Teil“ der Umsetzung sprechen, der zur Erfüllung des gesetzlichen Regelungsauftrags einer weiteren produktspezifischen Konkretisierung und Anwendung bedarf.

Zur Umsetzung dieser produktspezifischen Gesichtspunkte hat der Gemeinsame Bundesausschuss in § 40a AM-RL vorgesehen, dass die Vorschrift durch eine neue Anlage VIIa ergänzt wird. Insofern kann man von einem „Besonderen Teil“ der Umsetzung sprechen. [...]

Die Anlage VIIa [bleibt] hinter dem gesetzlichen Regelungsauftrag zurück, wenn sie – wie bisher allerdings vorgesehen – lediglich über den Zulassungsstatus der dort aufgeführten Biologika informiert, nicht jedoch im Übrigen die medizinisch-therapeutische Austauschbarkeit wirkstoffspezifisch bewertet. Insofern bedarf es einer Anpassung der bislang geplanten Anlage VIIa unter Berücksichtigung medizinisch-therapeutischer Gesichtspunkte.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden sehen den gesetzlichen Regelungsauftrag als nicht umgesetzt an, da im Entwurf der Anlage VIIa die therapeutische Vergleichbarkeit nicht berücksichtigt sei. Neben dem Zulassungsstatus seien u. a. medizinisch-therapeutische Gesichtspunkte in der Anlage VIIa aufzugreifen. Eine Stellungnehmerin sieht in der Anlage VIIa eine Konkretisierung der Regelungen in § 40a AM-RL unter produktspezifischen Gesichtspunkten und fordert dementsprechend ergänzend die Abbildung weiterer Aspekte.

Dem ist entgegenzuhalten, dass durch die Zulassung von Biosimilars Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit als belegt gelten und insofern im Ausgangspunkt die ärztliche Therapiefreiheit einen Therapiewechsel ermöglicht. Zudem ist die verordnende Ärztin und der verordnende Arzt generell an das Wirtschaftlichkeitsgebot bei zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgestellten Verordnungen gebunden und hat sich dabei gemessen am Therapieziel an preisgünstigen Therapiealternativen zu orientieren. Nach Prüfung der Zulassungszusammenhänge nimmt der G-BA Biologika und Biosimilars in Anlage VIIa auf; Biosimilars, die bezugnehmend auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind, werden dabei grundsätzlich in einer Zeile der Tabelle aufgeführt. Grundlage hierfür sind im Wesentlichen die Bewertungsgrundlagen der zuständigen Zulassungsbehörden, wonach für die Zulassung eines Biosimilars dieses ein jeweils vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Verhältnis zu dem Referenzarzneimittel aufweisen muss.

Eine Stellungnehmerin regt konkret an, zusätzliche Informationen zur therapeutischen Vergleichbarkeit der Arzneimittel mit Hinblick auf die zugelassenen Indikationen, Darreichungsformen, Applikationswege, sowie die Anwendungsart und Notwendigkeit einer Herstellung/Konstitution des Arzneimittels durch Apotheken, in die Anlage VIIa aufzunehmen. Dazu siehe Bewertung zu den Einwänden 1.1 und 1.4.

Die Einwände beziehen sich nicht ausschließlich auf die zur Stellungnahme gestellte Erstfassung der Anlage VIIa, sondern betreffen auch die Regelung in § 40a AM-RL (Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln). Mit den Einwänden hierzu hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

1.3 Fehlende Berücksichtigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte

Pfizer

Nach unserer Überzeugung [ist es] erforderlich, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in der Anlage VIIa produktspezifisch konkretisiert, welche patientenindividuellen und erkrankungsspezifischen Aspekte im Allgemeinen einer Umstellung entgegenstehen. Insoweit bedarf es operationalisierbarer und präparatespezifischer Kriterien, welche Merkmale bei welchen Patientenpopulationen einer Umstellung entgegenstehen. Auch insoweit bedarf es einer Anpassung der vorgeschlagenen Anlage VIIa.

Der vorliegende Entwurf der Anlage VIIa enthält lediglich Informationen zu den Zulassungen der biologischen Arzneimittel, zu denen es Biosimilars gibt. Wir haben oben bereits daraufhin hingewiesen, dass dies zu kurz greift. In der Anlage VIIa muss vielmehr auch die medizinisch-therapeutische Austauschbarkeit der Originale und Biosimilars untereinander zum Gegenstand gemacht werden. Insbesondere ist aus unserer Sicht erforderlich, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die in § 40a Abs. 5 AM-RL vorgesehene Regelung wirkstoffspezifisch konkretisiert. Nach dieser Regelung können die Ärzte aus medizinischen und therapeutischen Gründen unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung absehen. Es ist die Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen des hiesigen Stellungnahmeverfahrens, wirkstoffspezifische Kriterien aufzustellen, die den Ärzten dabei helfen zu beurteilen, welche patientenindividuellen und erkrankungsspezifischen Gesichtspunkte einer Umstellung entgegenstehen können.

So hat der Gemeinsame Bundesausschuss dargelegt, dass u. a. in der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien sowie eine instabile Therapiesituation gegen eine Umstellung auf ein preisgünstiges biologisches Arzneimittel sprechen können. Auch Unterschiede bei der Darreichungsform bzw. der Kombination aus Darreichungsform und Behältnis können danach einer Umstellung im Einzelfall entgegenstehen (Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. August 2020, S. 7). Die Prüfung derartiger einer Umstellung entgegenstehender Gründe und deren Anwendung im Einzelfall kann jedoch wirkstoffspezifisch sehr unterschiedlich sein. Insoweit bedarf es weiterer konkretisierender Kriterien, die dem Arzt eine solche medizinisch-therapeutische Entscheidung ermöglichen. Eben dies ist Aufgabe der im Stellungnahmeverfahren befindlichen Anlage VIIa.

Im Wesentlichen bedarf es einer präparatespezifischen Konkretisierung der in der Anlage VIIa aufgenommenen Wirkstoffe in folgender Hinsicht:

- Die wissenschaftliche Datenlage zur einmaligen Umstellung eines Originals auf ein Biosimilar ist tendenziell gut, jedoch nicht für jeden Wirkstoff gleichermaßen vorhanden. Dies gilt umso mehr bei einem „Multiple Switch“, also einer mehrfachen Umstellung. Es gibt aktuell keine belastbaren Daten für einen solchen „Multiple Switch“ oder gar einen „Cross-Switching“. Auf diese fehlende Evidenz ist aus unserer Sicht in der Anlage VIIa hinzuweisen.
- Dabei ist zu berücksichtigen, dass gerade aufgrund eines Mehrfachwechsels die Therapieadhärenz sinkt und die Gefahr einer Destabilisierung der Therapie eintritt. Hiermit eng zusammen hängt der sog. Nocebo-Effekt. Dieser Effekt ist definiert durch eine Verschlechterung von Symptomen durch eine negative Erwartungshaltung des Patienten beim Umstellen vom Original auf ein Biosimilar. Zwar kann ein solcher Effekt *„durch adäquate Aufklärung und Beratung vermieden oder gemindert werden“*, wie

der Gemeinsame Bundesausschuss festgestellt hat (Zusammenfassende Dokumentation vom 20. August 2020, S. 44). Die allgemeine Vorschrift des § 40a Abs. 3 Satz 4 AM-RL, wonach Ärzte die Patienten über die Gründe der Umstellung informieren sollen, dürfte jedoch eine solche Aufklärung und Beratung kaum gewährleisten. Auch insofern halten wir daher einen ausdrücklichen Hinweis in der Anlage VIIa für erforderlich.

Bewertung:

Die Stellungnehmerin führt an, dass über die Vorgaben in § 40a Absatz 5 AM-RL hinaus weitere konkrete Kriterien zur Information der Ärztinnen und Ärzte als Grundlage für deren Umstellungsentscheidung notwendig seien. Dazu müssten wirkstoffspezifisch Angaben, welche patientenindividuellen und erkrankungsspezifischen Gesichtspunkte einer Umstellung entgegenstehen könnten, in der Anlage VIIa aufgeführt werden. Zudem müsse ein Hinweis in der Anlage VIIa erfolgen, da es aktuell keine belastbaren Daten für einen „Multiple Switch“ oder gar ein „Cross-Switching“ gebe.

Dem ist zu entgegnen, dass Studien zum Wechsel von Referenzarzneimittel und Biosimilars vorliegen und in diesen Studien teilweise auch ein mehrfacher Wechsel untersucht wird [21]. Aus den Studien ergeben sich keine Hinweise, die gegen einen mehrfachen Wechsel sowie eine Rückumstellung sprechen. Nach der Zulassung kann es auch innerhalb eines Arzneimittels zu Änderungen kommen (Mikroheterogenität durch z. B. Änderungen in der Herstellung wie Wechsel der Zelllinie für die Produktion), die jeweils durch die zuständige Zulassungsbehörde geprüft und freigegeben werden. Bei größeren Änderungen kann sich ein ähnliches Verhältnis zwischen neuer und vorhergehender Version des Referenzarzneimittels wie zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel ergeben, so dass es auch bei Weiterverordnung zu „Umstellungen“ kommen kann. Auch über diese „Umstellungen“ werden die Patienten letztendlich nicht informiert. Die EMA beschreibt in ihrem Leitfaden für medizinische Fachkräfte die bei Biologika bestehende Mikroheterogenität und kommt zu dem Schluss, dass durch die Kontrollen der Zulassungsbehörden die Variabilität zwischen Chargen gering ist und Sicherheit und Wirksamkeit nicht beeinträchtigt sind [11]. Daraus lässt sich aus Sicht des G-BA in Analogie die Sicherheit bei Umstellungen zwischen Referenzarzneimitteln und Biologika ableiten.

Unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation kann dennoch ein Absehen von einer Umstellung gerechtfertigt sein, wenn die aus wirtschaftlichen Gründen zu erwägende Umstellung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten aus medizinischen und therapeutischen Gründen nicht zumutbar ist. Abhängig von der konkreten Behandlungssituation können unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte medizinische Gründe oder eine besondere Therapiesituation gegen eine Umstellung sprechen.

11 Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Biosimilars in der EU. Leitfaden für medizinische Fachkräfte. 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf

Die Stellungnehmerin führt aus, dass in Folge eines Mehrfachwechsels die Therapieadhärenz sinke und dabei die Gefahr einer Therapiedestabilisierung sowie des sog. Nocebo-Effekts steige. Die Verpflichtung der Ärztinnen und Ärzte nach § 40a Absatz 3 Satz 4 AM-RL die Patientinnen und Patienten über die Gründe der Umstellung zu informieren wird als Gegenmaßnahme als unzureichend angesehen, weshalb die Anlage VIIa mit einem zusätzlichen Hinweis versehen werden sollte.

Den Stellungnehmenden wird zugestimmt, dass eine Aufklärung über eine Erstverordnung von Biosimilars oder eine Umstellung von Biologika untereinander bzw. auf Biosimilars notwendig ist, auch um subjektive Effekte, wie einen Nocebo-Effekt oder eine Abnahme der Therapieadhärenz zu vermeiden. Ausgehend von den vorliegenden Informationen zu Biosimilars ist von Gleichwertigkeit zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar auszugehen, worüber die Patientinnen und Patienten auch aufgeklärt werden müssen. Bei adäquater Beratung können sowohl eine Verunsicherung der Patienten als auch Anwendungsfehler vermieden werden. Die Verpflichtung zur Aufklärung besteht schon nach § 630c, ggf. § 630e BGB und stellt eine Berufspflicht einer jeden Ärztin bzw. eines jeden Arztes nach der entsprechenden Berufsordnung dar. Nicht zuletzt ergibt sich diese Pflicht zur ausreichenden Information der Patientinnen und Patienten u. a. zur Anwendung des Arzneimittels und zur Beachtung von Sicherheitsanforderungen aufgrund der Fach- und Gebrauchsinformationen aus den arzneimittelrechtlichen Vorschriften im Zusammenhang mit der Verschreibung von Arzneimitteln. Dies gilt ebenfalls für die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe der Arzneimittel (§ 20 Apothekenbetriebsordnung, ApBetrO).

Vor dem Hintergrund der allgemein bestehenden Pflicht zur Aufklärung und Schulung der Patientinnen und Patienten und der damit erzielbaren Minderung oder Vermeidung des Nocebo-Effektes ist aus Sicht des G-BA keine über die in § 40a Absatz 3 Satz 4 AM-RL hinausgehende Regelung bzw. Angabe in Anlage VIIa notwendig. Für den G-BA ist die ärztliche Aufklärung und Schulung ein grundsätzlich wichtiger Bestandteil der Arzneimittelversorgung. Soweit bei einzelnen Patienten dennoch eine Gefährdung des Therapieerfolgs nicht vermieden werden kann, wird auf die Ausnahmeregelung nach § 40a Absatz 5 AM-RL verwiesen.

1.4 Fehlende Berücksichtigung von weiteren Produkteigenschaften

AbbVie

Anlage VIIa AM-RL beachtet ebenfalls keine patientenrelevanten Unterschiede zwischen den gegenübergestellten Arzneimitteln. So können sich diese in der Applikationsart unterscheiden (intravenös / subkutan), in der Formulierung (inkl. möglicher unterschiedlicher lokaler Reaktionen an der Einstichstelle) und in Form der verwendeten Applikationshilfe (hier sind Schulungen zur korrekten und sachgemäßen Anwendung zwingend erforderlich). All diese Punkte müssen bei einem Wechsel des Arzneimittels von den Ärztinnen und Ärzten gegenüber Patientinnen und Patienten adressiert werden. Ein Hinweis diesbezüglich fehlt in Anlage VIIa AM-RL und kann zu möglichen Adhärenzproblemen führen – besonders wenn Anlage VIIa AM-RL von den Ärztinnen und Ärzten als alleinstehendes Dokument begriffen und verwendet wird.

BAH

Die Anlage VIIa gibt keine Hinweise auf die patientenrelevanten Unterschiede zwischen den gegenübergestellten Arzneimitteln. So können sich diese in der Applikationsart unterscheiden (intravenös / subkutan), in der Formulierung (inkl. möglicher unterschiedlicher lokaler Reaktionen an der Einstichstelle) und in Form der verwendeten Applikationshilfe (hier sind Schulungen zur korrekten und sachgemäßen Anwendung zwingend erforderlich). Diese Punkte müssen jedoch bei einem Wechsel des Arzneimittels von den Ärztinnen und Ärzten

gegenüber Patientinnen und Patienten adressiert werden. Anderenfalls wird der Therapieerfolg aufgrund fehlender Adhärenz unmittelbar gefährdet. Das Ziel, mit der Anlage VIIa die Leistungserbringer zu informieren, sodass diese die Patienten medizinisch adäquat und wirtschaftlich versorgen, wird somit verfehlt.

BPI

Die Beschränkung allein auf Informationen zum Zwecke einer „wirtschaftlichen Verordnung“ lässt somit entscheidende zulassungs- und behandlungsrelevante Aspekte beim Einsatz der hochkomplexen biotechnologisch hergestellten biologischen Wirkstoffe (Original/Referenz- und Nachahmerprodukte) außer Acht. [...]

Eine weitere für die Versorgung wichtige und hier fehlende Information ist die Darstellung der Unterschiede in den Applikationswegen bzw. Darreichungsformen. Ärztinnen oder Ärzten müssten Informationen zur Verfügung stehen, ob das bei der Verordnung ausgetauschte biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (ob Referenzprodukt oder Biosimilar) für Patientinnen und Patienten "ready to use" ist oder aber durch den Apotheker hergestellt/konstituiert werden muss.

Bristol-Myers Squibb

Durch die Implementierung der Anlage VIIa wird den Ärzt:innen eine Austauschbarkeit der zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff aufgelisteten Medikamente, die nicht zwangsläufig gegeben ist, suggeriert. Da sich sowohl Anwendungsgebiet als auch die Applikationsarten der jeweiligen Arzneimittel unterscheiden können ist eine Umstellung zwangsläufig immer im Einzelfall sorgfältig zu prüfen.

DGVS / Kompetenznetz Darmerkrankungen / bng

In der Anlage VIIa AM-RL finden sich auch keine durchgehenden Informationen zur jeweiligen Applikationsart (intravenös / subkutan), was den angedachten informativen Charakter der Anlage VIIa AM-RL deutlich verbessern würde.

Merck

In einer durchgeführten Studie mit Klinikpersonal und Patienten zeigten sich auch Outcome-relevante Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Injektionshilfen. So zeichnete sich der für die Injektion von Gonal-f® eingesetzte Injektionspen dadurch aus, dass durch ihn seltener Fehlanwendungen vorkamen als mit den Injektionspens der zugelassenen Biosimilars [12,13].

Novartis

Auch unterschiedliche Applikationsarten, insbesondere solche, die vom Patienten selbst z.B. subkutan verabreicht werden, sind nicht ohne ärztliche Vergewisserung und genauer Aufsicht

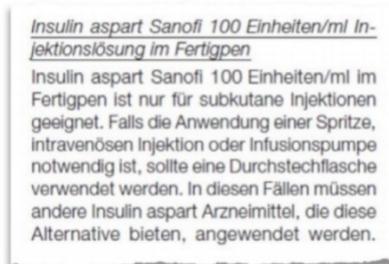
12 Schertz J and Worton H: Patient evaluation of the redesigned follitropin alfa pen injector; Expert Opinion on Drug Delivery. 2017; 14(4): 473–481

13 Jeannerot F, et al.: Dose accuracy of the redesigned follitropin alfa pen injector for infertility treatment; Expert Opinion on Drug Delivery 2016; 13(12):1661–1669

im Sinne einer gesicherten Patientenadhärenz und einer gesicherten Gabe des Biologikums umstellbar.

Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Novo Nordisk weist weiter darauf hin, dass Novo Rapid® auch als Durchstechflasche und PumpCart® für den Einsatz in der Pumpe und bei intravenösen Injektionen verfügbar und zugelassen ist. Hingegen hat Insulin aspart Sanofi® keine Zulassung für die Pumpentherapie und die intravenöse Gabe, wie der nachfolgende Auszug aus der Fachinformation zu Insulin aspart Sanofi® zeigt:



Aus diesem Grund sieht Novo Nordisk auch in diesem Fall keine Voraussetzung für eine Austauschbarkeit und bittet ebenfalls um Streichung von der Anlage VIIa, zumindest jedoch um explizite Aufführung der dargestellten Unterschiede.

Für Semaglutid liegt die Zulassung als subkutane Formulierung (Handelsname: Ozempic®) und als orale Formulierung (Handelsname: Rybelsus®) vor. Rybelsus® wurde unter einem neuen Handelsnamen separat von der EMA zugelassen, es handelt sich ausdrücklich nicht um eine Anwendungsgebiets-erweiterung nach § 29 Absatz 3 Nummer 3 AMG. Damit ist Rybelsus® aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform nicht im Sinne von § 129 Absatz 1 SGB V mit Ozempic® austauschbar.

Pfizer

Gleichzeitig sind unterschiedliche pharmazeutische Hilfsstoffe, Applikationssysteme und Lagerungsvorschriften zu beachten. [...]

Dass geringfügige Veränderungen in der Formulierung von biotechnologisch hergestellten Proteinen dramatische Veränderungen in Bezug auf die Verträglichkeit auslösen können, ist hinlänglich bekannt. So wurde im Jahr 1998 die Formulierung des ersten EPO-Produkts Eporex® verändert, dabei wurde lediglich der Hilfsstoff humanes Serumalbumin gegen die Hilfsstoffe Polysorbat 80 und Glycin ausgetauscht. Dies führte jedoch bei mehr als 200 Patienten zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern, die das endogene Erythropoetin neutralisierten. In der Folge entwickelten die Patienten eine schwerwiegende PRCA (pure red cell aplasia) [14].

14 Boven et al.: The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprexfomulation in uncoated rubber stopper syringes; Int Soc of Nephrology, pp. 2346-2353, 2005

Obwohl Benepali® von der EMA als Biosimilar von Enbrel® eingestuft worden ist, weist der European Public Assessment Report doch auch auf pharmakologische Unterschiede hin, die bei der Anlage VIIa zu berücksichtigen sind.

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

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

Tabelle 1: Hilfsstoffe der Etanercept-haltigen Arzneimittel.

	Liste der sonstigen Bestandteile	Art und Inhalt des Behältnisses
Enbrel®	Sucrose Natriumchlorid, <u>Arginin</u> hydrochlorid Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat Wasser für Injektionszwecke	Klarglas-Spritze (Glastyp I) mit Edelstahlkanüle, <u>Kautschuk</u> -Verschlusskappe und Kunststoffkolben
Benepali®	Sucrose Natriumchlorid Natriumdihydrogenphosphat 1 H ₂ O Dinatriumhydrogenphosphat 7 H ₂ O Wasser für Injektionszwecke	Klarglas-Fertigspritze (Glastyp I) mit Edelstahlkanüle, <u>Gummi</u> -Kanülenschutz und Gummikolben mit 0,98 ml Lösung
Nepexto®	Natriumcitrat (Ph.Eur.) Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat Glycin Sucrose Natriumchlorid Wasser für Injektionszwecke	Klarglas-Spritze (Glastyp1) mit 27-Gauge- Edelstahlkanüle, Kanülenschutz und FluroTec-beschichtetem Brombutylgummi-Stopfen mit 0,5 ml Lösung
Erelzi®	<u>Zitronensäure</u> <u>Natriumcitrat</u> (Ph.Eur.) Natriumchlorid <u>Sucrose</u> <u>Lysin</u> hydrochlorid Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung) Wasser für Injektionszwecke	Klare Spritze aus Typ-I-Glas mit einer 1,27 cm langen 27-Gauge-Edelstahlkanüle, einem Nadelschutzsystem mit Fingerauflage <u>Gummi</u> -Nadelschutzkappe und Kunststoffkolben, die 0,5 ml oder 1,0 ml Lösung enthält

Quellen: Fachinformationen [15,16,17,18]

In Kapitel 2.2.3. Finished Medicinal Product/Biosimilarity (S. 15–17) finden sich viele weitere Hinweise auf pharmakologische Unterschiede zwischen Enbrel® und Benepali®.

15 Fachinformation Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Stand September 2020

16 Fachinformation Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / im Fertigpen, Stand Mai 2021

17 Fachinformation Nepexto 25mg/50mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand Oktober 2020

18 Fachinformation Erelzi 25mg/50mg Injektionslösung in Fertigspritze / 50mg Injektionslösung in Fertigpen, Stand Oktober 2020

Auch in Bezug auf Erelzi[®] stellt der Assessment Report zum Teil bedeutende Unterschiede zu Enbrel[®] fest, die bei der Anlage VIIa zu berücksichtigen sind, u. a. in Kapitel 2.2.4 „Biosimilarity“ (S. 17–18), in Kapitel 2.3.2 „Pharmacology“ (S. 25) und in Kapitel 2.3.6 „Discussion on non-clinical aspects“ (S. 30) [56].

Unterschiedliche Handhabung und unterschiedliche Vorsichtsmaßnahmen

Auch die Angaben der Fachinformationen in Kapitel 6.4 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“ und Kapitel 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ unterscheiden sich. So soll der Patient bei Enbrel[®] und Erelzi[®] nach Entnahme aus dem Kühlschrank 15–30 Minuten warten, bis er sich eine Dosis verabreicht, bei Benepali[®] und Nepexto[®] aber ca. 30 Minuten.

Bei einem Patienten, der es gewohnt ist, sich Enbrel[®] oder Erelzi[®] nach 15 Minuten zu spritzen, bestünde das Risiko, dass er sich Benepali[®] nach der Hälfte der empfohlenen Zeit verabreicht. Auch dies ist bei der Anlage VIIa zu berücksichtigen.

Ein weiteres Beispiel ist unser Präparat Inflectra[®] mit dem Wirkstoff Infliximab. Dieses Präparat ist zugelassen u. a. für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, Psoriasis und der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen M. Crohn und Colitis ulcerosa. Der Originator Remicade[®] ist nur als intravenöse Darreichungsform verfügbar. Das Gleiche galt bislang auch für seine Biosimilars. Seit 2020 ist jedoch Remsima[®] als einziges Infliximab-Biosimilar auch als subkutane Darreichungsform verfügbar. Es gibt eine Reihe von Besonderheiten bei derartigen Präparaten, die intravenös oder subkutan eingesetzt werden:

- Die Entscheidung für eine bestimmte Darreichungsform beruht auf intensiven Überlegungen des behandelnden Arztes. Aus folgenden Gründen darf eine intravenöse Verabreichung nicht einfach gegen eine subkutane Anwendung getauscht werden:
 - Schneller Wirkeintritt, insbesondere bei Patienten mit akutem Schub der Grunderkrankung relevant
 - Möglichkeit der zusätzlichen Therapieüberwachung bei der intravenösen Verabreichung in der Praxis
 - Mögliche Nocebo-Effekte („Kann s.c. so gut wirken wie i.v.?“)
 - Patienten mit fraglicher Therapieadhärenz (Applikation der i.v. Darreichung in der Praxis)
 - Flexible Dosierung nach etablierten Dosisschemata (therapeutisches Drug-Monitoring mit entsprechender Dosisanpassung)
 - Patienten mit Nadelphobie können nicht selbst s.c. applizieren.
- Aber auch eine subkutane Verabreichung kann nicht ohne Weiteres gegen eine intravenöse Anwendung getauscht werden. Hier muss der Patient regelmäßig zur Infusion in die Praxis, was die Patientenautonomie gerade von beruflich aktiven Patienten einschränkt.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die subkutane Gabe von Biologika mit einer erhöhten Immunogenität verbunden ist [19]. Im Fall des Infliximab-Biosimilars CT-P13 scheint jedoch eher die intravenöse Gabe mit einer erhöhten Immunogenität assoziiert zu sein [20]. Es ist daher unklar, wie sich ein mehrfacher Wechsel des Applikationsweges auf die Immunogenität auswirkt. Was die Datenlage angeht, so ist insbesondere darauf hinzuweisen, dass es keine aussagekräftigen Daten zu einem Switching von einem Infliximab-Biosimilar auf ein anderes Biosimilar gibt:

- Im Supplement zum Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Switch-Studien mit Biosimilars [21], werden für Infliximab 79 Switch-Studien beschrieben, hierunter aber lediglich eine Beobachtungsstudie mit 96 Patienten mit Plaque-Psoriasis und Switch von einem Infliximab-Biosimilar (CT-P13) auf ein anderes (SB2) [22].
- Dies wird auch in den aktuellen Positionspapieren z. B. der ECCO und der EULAR festgestellt [23]. Es gibt lediglich eine Beobachtungsstudie mit 96 Patienten, was jedoch kaum als belastbare Evidenz qualifiziert werden kann.

Berücksichtigung der physikalischen und chemischen Stabilität

Es ist zu berücksichtigen, dass die Verwurfsproblematik bei parenteralen Zubereitungen einen Preisvergleich erschwert. Ein günstigeres Produkt kann unwirtschaftlicher als das preislich teurere Produkt sein, wenn bei dessen Verwendung mehr Verwurf anfällt. Ein Einflussfaktor hierfür ist die Verwendbarkeit nach Anbruch: Je länger ein angebrochenes Arzneimittel gelagert und für Zubereitungen weiterverwendet werden kann, desto besser lassen sich Verwürfe minimieren.

Bei Ruxience® ist zu beachten, dass die physikalische und chemische Stabilität nach Verdünnung mit 0,9%iger NaCl-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion bei Einhaltung der Lagerungsbedingungen 5 Tage länger als für die restlichen Rituximab-haltigen Arzneimittel ist.

19 Jarvi et al.: Immunogenicity Challenges Associated with Subcutaneous Delivery of Therapeutic Proteins; BioDrugs (35), pp. 125-146, 01 02 2021

20 Schreiber et al.: Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease; Gastroenterology (160), pp. 2340-2353, 06 2021

21 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): „Switch-Studien mit Biosimilars, Supplement zum Leitfaden Biosimilars“, 2. Auflage, Version 1.0, Januar 2021

22 Gisondi et al.: Switching from one infliximab biosimilar(CT-P13) to another infliximab biosimilar (SB2)in patients with chronic plaque psoriasis; British Journal of Dermatology (183), pp. 397-398, 2020

23 Danese et al.: ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease - An Update; J Crohns and Colitis (1), pp. 26-34, 01 2017

Tabelle 3: Physikalische und chemische Stabilität nach Verdünnung mit NaCl-Lösung*
 → Arzneimittel mit dem Wirkstoff Rituximab.

Produkt- bezeichnung	Hersteller	Physikalische und chemische Stabilität nach Verdünnung mit 0,9%iger NaCl-Lösung (9 mg/ml) zur Injektion	Lagertemperatur nach Anbruch
Ruxience®	Pfizer	35 Tage	2–8 °C
		und zusätzlich 24 Stunden	≤ 30 °C
MabThera® i.v.	Roche	30 Tage	2–8 °C
		und zusätzlich 24 Stunden	≤ 30 °C
Rixathon®	Hexal	30 Tage	2–8 °C
		und anschließend 24 Stunden	Bei Raumtemperatur (≤ 25 °C)
Truxima®	Mundipharma	30 Tage	2–8 °C
		und danach 24 Stunden	Bei Raumtemperatur, nicht über 30 °C

* Aus mikrobiologischer Sicht sollte die infusionsbereite Lösung unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls diese nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Quelle: Fachinformation, jeweils Kap. 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [24,25,26,27]

Wir möchten darauf hinweisen, dass bei Genotropin® bestimmte Besonderheiten bestehen, die der Austauschbarkeit gegen das Biosimilar Omnitrope® entgegenstehen:

- Genotropin® wird zur Eigenanwendung sowohl als Fertigspritze zur Einmalinjektion vertrieben als auch in einzelnen Ampullen, die mithilfe des Genotropin®-Pens injiziert werden müssen. Diese Injektionshilfe ist ausschließlich für die Applikation der Genotropin®-Ampullen geeignet und vorgesehen, d. h. es können keine anderen Produkte von Mitbewerbern verwendet werden. Der Pen ist zur Mehrfachverwendung vorgesehen und hat eine Haltbarkeit von durchschnittlich 2–3 Jahren. Die Injektions-

24 Fachinformation Ruxience® 100 mg/ 500 mg, Stand Juli 2020

25 Fachinformation MabThera® i.v., Stand Februar 2021

26 Fachinformation Rixathon® 100 mg/ 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand September 2020

27 Fachinformation Truxima® 100 mg/ 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand September 2020

Pens der anderen Hersteller sind unterschiedlich. Das betrifft die Handhabung, die Technologie, die Lagerung und die Injektion selbst. Das Zweikammerpatronen-System von Genotropin® lässt sich in anderen Pens nicht verwenden und vice versa.

- Neben der Inkompatibilität von Devices ist bei unseren Genotropin-MiniQuick®-Fertigspritzen die Dosis festgelegt. Gerade Patienten mit einer sprachlichen oder geistigen Benachteiligung haben hier eine Sicherheit einer vom Arzt verordneten Dosierungseinstellung, die bei anderen Devices so nicht gegeben ist. Auch Allergiker haben die Möglichkeit, mit dem MiniQuick® und der Zweikammerpatrone ganz ohne Konservierungsstoffe auszukommen, was bei anderen Präparaten nicht der Fall ist.
- Die Hilfsstoffe der einzelnen Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Konservierungsmittel, Tenside und Puffersysteme. Erwähnenswert ist hier insbesondere Omnitrope® (5 mg/1,5 ml) mit dem Konservierungsmittel Benzylalkohol und damit der Anwendungsbeschränkung bei Kindern < 3 Jahre.

Pro Generika e.V.

Vermutlich einem redaktionellen Versehen geschuldet ist die fehlende Angabe der unterschiedlichen Darreichungsformen (subkutan/oral) bei Semaglutid.

vfa

Die Applikationsarten können sich unterscheiden (iv/sc). Ein Wechsel der Applikationsart kann bei den Patient:innen zu Verunsicherungen führen und die Adhärenz beeinflussen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt der vfa anhand des Beispielwirkstoffs Insulin aspart ergänzend aus, dass Unterschiede bei den Arzneimitteln hinsichtlich der Zulassung von Applikationsarten bestünden, die keine Berücksichtigung in der Anlage fänden.

Die Formulierungen und damit mögliche Lokalreaktionen beim Einstich können sich unterscheiden und so die Adhärenz beeinflussen.

Bei allen Produkten, die von den Patient:innen selbst über Applikationshilfen verabreicht werden, gibt es zwangsläufig Unterschiede. Denn die Applikationshilfen sind immer produktspezifisch. Bei Patient:innen, die mehr als ein Biopharmazeutikum mit Applikationshilfe anwenden, können Produktwechsel zudem eine erhöhte Verwechselungsgefahr mit sich bringen und damit zu möglichen negativen Auswirkungen auf Wirksamkeit und Sicherheit führen.

Auch die Begleitprogramme, die der Unterstützung der Patient:innen zur Aufrechterhaltung der Adhärenz und somit für bestmögliche Therapieerfolge dienen, sind produktspezifisch. Sollte nicht von allen Anbietern ein entsprechendes Programm angeboten werden, kann dies ebenfalls Auswirkungen auf die Adhärenz haben.

Auf die hier adressierten möglichen Unterschiede zwischen den in Anlage VIIa aufgeführten Produkten sollte deshalb explizit hingewiesen werden. Es sollte verdeutlicht werden, dass Anlage VIIa keine Basis für die Austauschbarkeit der jeweils zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff aufgelisteten Produkte darstellt. Jeder Therapiewechsel muss im Einzelfall durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin sorgfältig medizinisch geprüft und entsprechend in der Patientenakte dokumentiert werden.

Eine ausführliche Aufklärung der Patient:innen ist bei jedem Wechsel erforderlich und geht mit einem signifikanten zeitlichen und personellen Aufwand einher.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden betonen, dass von Ärztinnen und Ärzten bei einer Umstellung verschiedene Faktoren der Arzneimittel bei der Auswahl zu berücksichtigen seien, die außerdem gegenüber Patientinnen und Patienten adressiert werden müssten, da anderenfalls der Therapieerfolg aufgrund fehlender Adhärenz unmittelbar gefährdet werde. Unterschiede bei den Arzneimitteln könnten demnach hinsichtlich der Formulierung bzw. Verwendung unterschiedlicher Hilfsstoffe (z. B. Konservierungsmittel, Tenside, Puffersysteme) bestehen. Als mögliche Folgen dieser Abweichungen werden in den Stellungnahmen beispielhaft unterschiedliche lokale Reaktionen an der Einstichstelle oder am Beispiel eines Erythropoetin-haltigen Arzneimittels schwerwiegende Nebenwirkungen wie eine PRCA (pure red cell aplasia) geäußert. Die Zusammensetzung der Arzneimittel hinsichtlich ihrer Hilfsstoffe ist per se kein Kriterium, das zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit herangezogen werden kann, da schwere Unverträglichkeiten gegenüber Hilfsstoffen, Patientenpräferenzen und Adhärenzprobleme patientenindividuell sind und bei jeder Arzneimitteltherapie auftreten können. Bei Vorliegen patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte, die gegen eine Umstellung sprechen, liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes, nach seiner ärztlichen Einschätzung zu entscheiden, ob er im Einzelfall aus medizinischen Gründen von der Umstellung absieht. § 40a Absatz 5 AM-RL regelt, in welchen Fällen von einer Umstellung abgesehen werden kann. Siehe auch Bewertung zu Einwand 1.3. Aus der vorgelegten Studie Boven et al. [14] ergeben sich im Übrigen keine Hinweise auf generelle Auswirkungen auf die Immunogenität ausgehend von den Hilfsstoffen selbst. Vielmehr kam es durch eine Interaktion des verwendeten Gummikolbens mit dem Polysorbat 80 zu Auswaschungen in das Produkt, da kein Schutz durch einen Überzug gegeben war, und in Folge zu teils schwerwiegenden immunogenen Reaktionen. Die Verwendung inadäquater Packmittel ist ein grundsätzliches Problem und keines, das aus der Umstellung von Biologika resultiert.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass mit bestimmten Konservierungsmitteln (z. B. Benzylalkohol) auch Anwendungsbeschränkungen für bestimmte Personengruppen einhergehen könnten. Dem Einwand wird dahingehend zugestimmt, dass eine Umstellung nicht möglich ist, wenn ein Biosimilar entsprechend der Angaben in den Fach- und Gebrauchsinformationen von Erkrankten nicht angewendet werden kann. Dies festzustellen ist Aufgabe der Ärztin oder des Arztes im Rahmen der Therapieentscheidung. Nicht zuletzt ergibt sich diese Pflicht zur Beachtung von Sicherheitsanforderungen aufgrund der Fach- und Gebrauchsinformationen aus den arzneimittelrechtlichen Vorschriften im Zusammenhang mit der Verschreibung von Arzneimitteln. Dies gilt ebenfalls für die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe der Arzneimittel (§ 20 Apothekenbetriebsordnung, ApBetrO).

Es wird zudem eingewendet, dass unterschiedliche Applikationsarten (intravenös / subkutan) in der Anlage VIIa unberücksichtigt blieben, insbesondere solche, die vom Patienten selbst verabreicht werden. Diese seien jedoch nicht ohne ärztliche Vergewisserung und genauer Aufsicht im Sinne einer gesicherten Patientenadhärenz und einer gesicherten Gabe des Biologikums umstellbar bzw. spielten viele Faktoren – wie z. B. Wirkeintrittsdauer, Nadelphobie, Patientenautonomie, therapeutisches Drug-Monitoring und Therapieüberwachung – eine Rolle bei der Therapieentscheidung. Es wird außerdem betont, dass unklar sei wie sich ein mehrfacher Wechsel des Applikationsweges auswirke. In der vorgelegten Studie Schreiber et al. [20] wird die Wirkstoffserumkonzentration bei s. c.- und i. v.-Applikation von Infliximab als primärer Endpunkt und Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität als sekundäre Endpunkte betrachtet. Daraus geht hervor, dass die Serumkonzentration unter s. c.-Applikation im Mittelwert bei 21.45 [45.98] µg/mL und unter i. v.-Applikation im Mittelwert bei 2.93 [88.98] µg/mL liegt; die festgelegte Nichtunterlegenheitsschwelle wird dabei eingehalten. Patientenrelevante Unterschiede in Bezug auf die Applikationsart selbst konnten ebenso wie für den durchgeführten Switch des

Applikationsweges nicht festgestellt werden; in der Diskussion führen die Autoren zudem selbst aus, dass die sekundären Endpunkte nicht ausreichend gepowert waren, um Unterschiede zu zeigen. Auch aus dem unsystematischen Review von Jarvi et al. [19] ergeben sich bezüglich der Immunogenität keine Hinweise, die grundsätzlich gegen eine Umstellung des Applikationsweges sprechen. Da die Auswahl des Applikationsweges, wie auch in den Stellungnahmen erwähnt, im Rahmen der ärztlichen Therapieentscheidung getroffen wird, geht der G-BA nicht von einem regelhaften Wechsel der Applikationsart aus. Vorgaben zum Wechsel der Applikationsart ergeben sich aus § 40a AM-RL und Anlage VIIa nicht. Im Übrigen regelt § 40a Absatz 5 AM-RL, in welchen Fällen von einer Umstellung abgesehen werden kann. Wenn in Stellungnahmen für den Wirkstoff Insulin aspart angewendet wird, dass Unterschiede bei den Arzneimitteln hinsichtlich der Zulassung für Applikationsarten bestehen, ist zu entgegnen, dass sich diese aus den Fachinformationen gerade nicht ergeben. Innerhalb der verschiedenen Darreichungsformen bzw. Behältnisse (z. B. Patrone, Durchstechflasche, Fertigpen) finden sich vielmehr produktübergreifend gleichlautende Angaben in den Fachinformationen [28,29] zu den zugelassenen Applikationsarten.

In Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass die beiden in der Anlage VIIa gelisteten Arzneimittel mit dem Wirkstoff Semaglutid unterschiedliche Zulassungen zum einen als subkutane und zum anderen als orale Formulierung hätten. Ein Stellungnehmer weist auf das Fehlen dieser Angaben in der Anlage VIIa hin. Den Stellungnehmern wird bezüglich des Fehlens der Angabe der unterschiedlichen Applikationsarten der beiden Arzneimittel zugestimmt. Die unterschiedlichen Zulassungen der Originalarzneimittel sind zwar in Anlage VIIa bereits durch die Darstellung in separaten Zeilen in Spalte 2 der Tabelle berücksichtigt. Wie bereits bei den Wirkstoffen Infliximab, Rituximab und Trastuzumab wird jedoch in der Anlage VIIa „(subkutane Applikation)“ und „(orale Applikation)“ hinter den Produktbezeichnungen der Semaglutid-haltigen Arzneimittel in Spalte 2 entsprechend ergänzt.

Es wird in Stellungnahmen eingewendet, dass sich die verwendeten Applikationshilfen, v. a. bei den durch Patientinnen und Patienten selbst anzuwendenden Arzneimitteln, unterscheiden können. Schulungen zur korrekten und sachgemäßen Anwendung seien jeweils zwingend erforderlich. Bei Patientinnen und Patienten, die mehr als ein Biopharmazeutikum mit Applikationshilfe anwenden, könnten Produktwechsel zudem eine erhöhte Verwechslungsgefahr mit sich bringen und damit zu möglichen negativen Auswirkungen auf Wirksamkeit und Sicherheit führen. Eine Stellungnehmerin führt an, dass sich in einer durchgeführten Studie mit Klinikpersonal und Patienten auch Outcome-relevante Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Injektionshilfen zeigten. So käme es mit dem vom Originator eingesetzten Injektionspens seltener zu Fehlanwendungen als mit den Injektionspens der zugelassenen Biosimilars. Die angeführten Studien von Schertz et al. [12] und Jeannerot et al. [13] untersuchen allerdings ausschließlich die Anwendung des neu entwickelten Originator-Injektionspens und lassen keine (direkten) Rückschlüsse auf die Anwendung anderer Pens zu.

Daneben gibt es den Einwand, dass einerseits Applikationshilfen/Devices mit herstellerfremden Ampullen nicht kompatibel wären und andererseits teilweise Devices existieren, die dem Anwender bestimmte Vorteile (z. B. feste voreingestellte Dosis oder Konservierungsmittelfreiheit) böten. Eine Stellungnehmerin weist darauf hin, dass für ihre Produkte abweichend zu den jeweiligen Biosimilars zusätzlich Zulassungen für die Pumpentherapie und die intravenöse Gabe bestünden. Daneben wird vorgetragen, dass bei einem Arzneimittel auch abweichend eine vorherige Herstellung durch den Apotheker erforderlich sein könne. Eine Stellungnehmerin führt aus, dass sich mitunter auch die Zeit zwischen Verabreichung der Produkte und vorheriger Entnahme aus dem Kühlschrank unterscheiden und es somit zur Anwendung außerhalb des empfohlenen Zeitrahmens kommen könne. Diese Einwände sprechen nicht per se gegen eine Umstellung von Biologika, die zugrunde liegenden Besonderheiten sind bei der Arzneimittelverordnung zu berücksichtigen. Die Vermeidung von Fehlern bei der Applikation, die auch unabhängig von einer Umstellung wirkstoffgleicher Biologika auftreten können, ist ein wichtiger Teil der ärztlichen Therapie und auch der Beratung in der Apotheke. Die Notwendigkeit von Schulungen zur korrekten Anwendung und ihre Überprüfung wird nicht infrage gestellt. Generelle Ausschlüsse von Umstellungen lassen sich hieraus allerdings nicht ableiten, da insofern keine therapeutischen Unterschiede bestehen. § 40a Absatz 5 AM-RL regelt, in welchen Fällen von einer Umstellung abgesehen werden kann. Siehe auch Bewertung zu den Einwänden 1.2 und 1.3.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass es Unterschiede in der Verwendbarkeit nach Anbruch gebe, die sich auf die anfallenden Verwürfe und somit die Wirtschaftlichkeit auswirken könnten. Der G-BA geht im Zusammenhang mit der Wirtschaftlichkeitsbewertung von Arzneimitteln grundsätzlich von einem Vergleich der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis sowie ggf. der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden (direkten) Kosten aus. Nach 4. Kapitel § 10 Absatz 1 VerFO sind aufgrund der Fach- und Gebrauchsinformation bestehende regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen und die damit verbundenen Kostenunterschiede zu berücksichtigen. Eine weitergehende Kosteneffektivität unter Einbeziehung indirekter Kosten bleibt insofern regelhaft außer Betracht. Im Übrigen wird dem Einwand nicht gefolgt, da sich aus der Verwendbarkeit nach Anbruch keine therapeutischen Unterschiede ergeben.

Eine weitere Stellungnahme fordert die Berücksichtigung der Lagerungsvorschriften. Dem Einwand, dass unterschiedliche Lagerungsbedingungen gegen eine Umstellung sprechen, wird nicht gefolgt, da sich aus unterschiedlichen Lagerungsbedingungen keine therapeutischen Unterschiede ergeben.

In einer Stellungnahme wird auf produktspezifische Begleitprogramme zur Unterstützung der Anwendenden zur Aufrechterhaltung der Adhärenz und Verbesserung der Therapieerfolge hingewiesen.

Nach § 40a Absatz 4 AM-RL kann neben einer Umstellung im Verhältnis von Referenzarzneimittel und Biosimilar ebenso zwischen wesentlich gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln untereinander erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Die ärztliche Auswahl der Arzneimittel bei der Verordnung von Arzneimitteln soll damit generell wie auch bezogen auf die Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nicht eingeschränkt werden. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist darüber hinaus davon auszugehen, dass mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Umstellung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

Unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation kann ein Absehen von einer Umstellung gerechtfertigt sein, wenn die aus wirtschaftlichen Gründen zu erwägende Umstellung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten aus medizinischen und therapeutischen Gründen nicht zumutbar ist. Abhängig von der konkreten Behandlungssituation können unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte medizinische Gründe oder eine besondere Therapiesituation gegen eine Umstellung sprechen. Diese Möglichkeit von einer Umstellung abzusehen ergibt sich dabei aus § 40a Absatz 5 AM-RL. Sind die für die Patientin oder den Patienten benötigten Wirkstärken nicht verfügbar, so kann dies ebenfalls gegen eine Umstellung sprechen. Unterschiede in Hinblick auf die Darreichungsform bzw. die Kombination aus Darreichungsform und Behältnis oder unterschiedliche Anwendungsmodalitäten (Eigenanwendung durch Patienten oder Angehörige vs. ärztliche Anwendung) der Arzneimittel sprechen nicht generell gegen eine Umstellung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt, können aber unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte ebenfalls einer Umstellung entgegenstehen. Unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), unterschiedliche Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Pharmakokinetik) sind unter Berücksichtigung der aktuell geltenden „Guideline on similar biological medicinal products“ und den darin enthaltenen Grundsätzen zur Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zum jetzigen Zeitpunkt bei Referenzarzneimittel und Biosimilar nicht zu erwarten („The posology and route of administration of the biosimilar must be the same as those of the reference medicinal product“). Sofern dennoch entsprechende Zulassungen erteilt werden, können diese Unterschiede gleichermaßen (patientenindividuell) gegen eine Umstellung sprechen. Unterschiede im Verhältnis mehrerer Originator-Produkte sind generell nicht Gegenstand der Regelung in § 40a AM-RL und werden auch durch vorliegende Anlage VIIa nicht weiter konkretisiert. Der Regelungsauftrag in § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V erstreckt sich auf den Austausch von Referenzarzneimittel und den entsprechenden Biosimilars.

Es wird der Einwand vorgebracht, dass eine ausführliche Aufklärung der Patientinnen und Patienten bei jedem Wechsel erforderlich sei und mit einem signifikanten zeitlichen und personellen Aufwand einher gehe. Ein Stellungnehmer führt aus, dass jeder Therapiewechsel im Einzelfall durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt sorgfältig medizinisch geprüft und entsprechend in der Patientenakte dokumentiert werden müsse. Anlage VIIa stellt aus seiner Sicht keine Basis für die Austauschbarkeit der jeweils zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff aufgelisteten Produkte dar. Die Notwendigkeit von Schulungen zur korrekten Anwendung und ihre Überprüfung wird nicht infrage gestellt. Die Vermeidung von Fehlern bei der Applikation, die auch unabhängig von einer Umstellung wirkstoffgleicher Biologika auftreten können, ist ein wichtiger Teil der ärztlichen Therapie und auch der Beratung in der Apotheke. § 40a Absatz 5 regelt, in welchen Fällen von einer Umstellung abgesehen werden kann. Siehe auch Bewertung zu den Einwänden 1.2 und 1.3. Der notwendige Umfang der Überwachung nach einer Umstellung ist durch den Arzt in Abhängigkeit vom Patienten und der Erkrankung festzulegen. Die ärztlichen Dokumentationspflichten ergeben sich bereits aus dem BGB (§ 630f), dem Bundesmantelvertrag Ärzte (§ 57) und der Berufsordnung (§ 10). Darüber hinaus ergibt sich für die verordnende Ärztin bzw. den verordnenden Arzt aus § 10 Absatz 2 AM-RL bereits eine allgemeine Dokumentationspflicht etwa hinsichtlich des Ausschlusses wirtschaftlicher Therapiealternativen.

Darüber hinaus wird eingewendet, dass die Datenlage bezüglich eines mehrfachen Wechsels zwischen Biosimilars untereinander unzureichend sei. Dem ist zu entgegnen, dass Studien zum Wechsel von Referenzarzneimittel und Biosimilars vorliegen und in diesen Studien auch teilweise ein mehrfacher Wechsel untersucht wird [21]. Aus den vorgelegten Studien ergeben

sich zudem keine Hinweise, die gegen einen mehrfachen Wechsel sowie eine Rückumstellung sprechen. Wenn eingewendet wird, dass für einzelne Wirkstoffe nur wenige bzw. wenig aussagekräftige Studien vorliegen, so ist dem entgegenzuhalten, dass der G-BA die therapeutische Vergleichbarkeit ausgehend von der Zulassung bewertet. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist davon auszugehen, dass mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Umstellung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

Die Einwände beziehen sich nicht ausschließlich auf die zur Stellungnahme gestellte Erstfassung der Anlage VIIa, sondern betreffen auch die Regelung in § 40a AM-RL (Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln). Mit den Einwänden hierzu hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

1.5 Keine Umsetzung des gesetzlichen Regelungsauftrags

BPI

Der nun vorgelegte Entwurf der Anlage VIIa entspricht nicht der Ermächtigungsgrundlage in § 129 Abs. 1a S. 3 SGB V und eignet sich daher nicht zur Stärkung der ärztlichen Informationsgrundlage bei der Frage einer Therapieumstellung auf ein Biosimilar unter Aufrechterhaltung der Therapiesicherheit und damit auch nicht zur Hebung von Wirtschaftlichkeitsreserven bei der Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln.

Hexal AG

Insbesondere ist damit dem gesetzgeberischen Auftrag augenscheinlich nicht Folge geleistet worden. Hätte der Gesetzgeber eine grundsätzliche Austauschbarkeit von Referenzarzneimitteln und bezugnehmend zugelassenen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln gewollt, hätte er dies so unmittelbar im Gesetz verankert. Eine Bestimmung näherer Hinweise zur Austauschbarkeit durch den G-BA wäre dann obsolet gewesen. [...]

Der Zulassungsstatus sollte entsprechend nicht das alleinige Kriterium sein, um die Original-/Referenzarzneimittel und die zugehörigen Biosimilars in Gruppen zuzuordnen, die eine Austauschbarkeit untereinander implizieren. Hier sollten stringenter Kriterien für die Sicherstellung der therapeutischen Vergleichbarkeit gefunden werden, die für eine „Austauschbarkeit“ zu beachten sind.

Pfizer

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Einfügung des § 40a in die Arzneimittel-Richtlinie hat der Gemeinsame Bundesausschuss zu erkennen gegeben, dass mit der Anlage VIIa lediglich über den Zulassungsstatus von Biosimilars informiert werden soll, auf die die Vertragsärzte ihre Patienten einstellen oder von Originalen umstellen können (vgl. Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. August 2020, S. 7). Dahinter steht offenbar die These, dass allein der Zulassungsstatus über die therapeutische Austauschbarkeit von biologischen Arzneimitteln auf Arzzebene im Rahmen des § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V entscheidet. Diese Sichtweise halten wir nicht für zutreffend, weswegen die gegenwärtige

Zusammenstellung der in Anlage VIIa aufgeführten biologischen Arzneimittel entsprechend anzupassen ist:

- Nach § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Austauschbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu geben. Dabei wird der Gemeinsame Bundesausschuss im Gesetz ausdrücklich dazu angehalten, dies „unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit“ zu tun. Dabei geht es dem Gesetzgeber erkennbar darum, dass wissenschaftliche Erkenntnisse über die medizinisch-therapeutische Austauschbarkeit in die Entscheidung einbezogen werden. Das alleinige Abstellen darauf, für welche Indikationsgebiete die jeweiligen Biosimilars zugelassen sind, bleibt offensichtlich dahinter zurück.
- Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass nach der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts infolge der „Sandoglobulin“-Entscheidung (Urteil vom 19. März 2002, Az.: B 1 KR 37/00 R) ein Off-Label-Use bekanntlich nur dann erstattungsfähig ist, wenn es u. a. in dem jeweiligen Anwendungsgebiet kein gleichwertiges zugelassenes Arzneimittel gibt. Unter Zugrundelegung dieser Maßstäbe kann ein Biosimilar in einer nur für das Original zugelassenen Indikation jedoch niemals verordnungsfähig sein. Es ist damit lediglich eine rechtliche Mindestvoraussetzung für eine ärztliche Umstellung der Patienten, dass das jeweilige Biosimilar auch für das jeweilige Indikationsgebiet des Originals zugelassen ist. Hierfür allein bedürfte es kaum einer gesonderten Anlage VIIa.

Hieraus folgt aus unserer Sicht, dass in der Anlage VIIa nur solche biologischen Arzneimittel auf ärztlicher Ebene als gegeneinander austauschbar angesehen werden dürfen, die im Einzelfall auf entsprechender wissenschaftlicher Grundlage als medizinisch-therapeutisch austauschbar qualifiziert werden können. Die bloße Übereinstimmung der zugelassenen Anwendungsgebiete ist hierfür zwar notwendig, aber nicht ausreichend.

PPTA

Der vorliegende Entwurf ist schon deshalb nicht zulässig, da er sich nicht im Rahmen des Richtlinienauftrags gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V bewegt und nicht geeignet ist, das mit der Regelung angestrebte Ziel – die Ermöglichung einer wirtschaftlichen Verordnungsweise durch Schaffung einer transparenten Datenbasis – zu erreichen. Hintergrund ist, dass die konkrete Art der Zusammenstellung zumindest irreführend ist.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden führen aus, dass der Entwurf der Anlage VIIa nicht der Ermächtigungsgrundlage in § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V entspreche. Die darin geforderte therapeutische Vergleichbarkeit werde durch die bloße Abbildung des Zulassungsstatus von Biosimilars nicht ausreichend berücksichtigt. Hätte der Gesetzgeber eine grundsätzliche Austauschbarkeit von Referenzarzneimitteln und bezugnehmend zugelassenen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln gewollt, hätte er dies so unmittelbar im Gesetz verankern können. Eine Stellungnehmerin sieht die Übereinstimmung von Anwendungsgebieten als Mindestvoraussetzung für die Umstellung von Referenzarzneimitteln auf verfügbare Biosimilars an. Darüber hinaus müsse eine weitere medizinisch-therapeutische Beurteilung im Einzelfall erfolgen und in der Anlage VIIa abgebildet werden.

Ein Stellungnehmer sieht in der Anlage VIIa keinen Gewinn für die ärztliche Therapieentscheidung bzw. Umstellung auf ein Biosimilar und damit auch nicht zur Hebung

von Wirtschaftlichkeitsreserven bei der Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln.

Eine Stellungnehmerin findet die konkrete Art der Zusammenstellung irreführend. Dazu siehe Bewertung zu Einwand 1.7.

Den Stellungnehmenden kann nicht darin zugestimmt werden, dass die Umsetzung des Regelungsauftrages nicht von der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage gedeckt wäre. Der Gesetzesauftrag zielt darauf, „den Austausch biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel sowie wirkstoffgleichen biologischen Arzneimitteln“ auf Grundlage ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zunächst auf Arztelebene zu regeln (BT-Drucks. 19/8753, S. 63). Die Referenzierung auf Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG dient der Konturierung des Begriffes „im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel“ in Abgrenzung zum Begriff des „Generikums“ hin zur Begrifflichkeit des Biosimilars, die allgemein den Regelungen des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unterfallen (BT-Drucks. 19/8753, S. 61 und 63). Aufgabe des G-BA ist es demnach zu beurteilen, ob auf Grundlage einer entsprechenden Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG an Stelle des Originals (in der Regel Referenzarzneimittel) auch deren Biosimilar angewendet werden kann. Es liegt im normgeberischen Ermessen des G-BA diese „Hinweise“ abstrakt generell durch die Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnungsweise auf Arztelebene mit § 40a AM-RL zu regeln und in einer Anlage VIIa zur AM-RL lediglich informatorisch die Zulassungszusammenhänge darzustellen.

Grundlage für die Umstellung sind im Wesentlichen die Bewertungen der zuständigen Zulassungsbehörden, wonach für die Zulassung eines Biosimilars dieses ein jeweils vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Verhältnis zum Referenzarzneimittel aufweisen muss. Die Anlage soll den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Sie hat keinen abschließenden Charakter. Sie kann insbesondere bei Unklarheiten über die jeweilige Referenzierung im Zulassungsverfahren aufgrund weitergehender Informationsmöglichkeiten des G-BA bei den zuständigen Bundesoberbehörden einen Mehrwert an Informationen und damit Verordnungssicherheit begründen. Insoweit hat der G-BA im Rahmen des gesetzlichen Regelungsauftrages von seinem Gestaltungsspielraum sachangemessen Gebrauch gemacht.

Die Umsetzung des gesetzlichen Regelungsauftrags in § 40a AM-RL wurde seitens der Rechtsaufsicht auch nicht beanstandet (siehe Scheiben des BMG vom 20. Oktober 2020, verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

Die Einwände beziehen sich nicht ausschließlich auf die zur Stellungnahme gestellte Erstfassung der Anlage VIIa, sondern betreffen auch die Regelung in § 40a AM-RL (Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln). Mit den Einwänden hierzu hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

1.6 Regelung problematisch in Bezug auf Arzneimittelsicherheit

AbbVie

Am Beispiel Adalimumab zeigt sich zudem, dass weitere regulatorische Unterschiede bei der Gegenüberstellung der Arzneimittel in Anlage VIIa AM-RL nicht beachtet werden. So stehen alle im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel aktuell unter zusätzlicher Überwachung, um ihre langanhaltende Sicherheit im Wohle der Patientinnen und Patienten nachzuweisen. Sie sind daher mit dem schwarzen Dreieck

versehen. Diese Einschränkung gilt für das Referenzprodukt allerdings nicht. Hierbei ist von den zuständigen Zulassungsbehörden klar definiert unter welchen Voraussetzungen ein Arzneimittel dieses Zeichen erhält.

Anlage VIIa AM-RL suggeriert den Ärztinnen und Ärzten, dass die gegenübergestellten Arzneimittel „gleichartig“ und frei untereinander austauschbar seien, da Hinweise auf u.a. regulatorische Unterschiede fehlen. Dies gefährdet das von den Behörden angestrebte Pharmakovigilanz-Ziel für die mit dem schwarzen Dreieck gekennzeichneten Arzneimittel, die einer besonderen Überwachung unterliegen. Dies kann in letzter Konsequenz zu einer Gefährdung der Patientinnen und Patienten führen.

Aus den Dokumenten des G-BA erschließt es sich für uns nicht, wie regulatorisch unterschiedlich definierte Arzneimittel als frei untereinander austauschbar dargestellt werden dürfen.

BAH

Die in der Erstfassung vorgeschlagene Version der Anlage VIIa missachtet die Unterschiede des Zulassungsstatus der im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel auch in Bezug auf die Arzneimittelsicherheit. Diese Arzneimittel unterliegen allesamt aktuell einer zusätzlichen Überwachung, um ihre langanhaltende Sicherheit im Wohle der Patientinnen und Patienten nachzuweisen. Die entsprechenden Packungen sind daher mit dem schwarzen Dreieck versehen. Diese Einschränkung muss aber für das Referenzprodukt nicht unbedingt gelten, wie das Beispiel Adalimumab zeigt. Die zuständigen Zulassungsbehörden definieren eindeutig, unter welchen Voraussetzungen ein Arzneimittel diese Kennzeichnung tragen muss. Wie bereits erwähnt, suggeriert die Anlage VIIa in der zur Stellungnahme gestellten Erstfassung den Ärztinnen und Ärzten, dass die gegenübergestellten Arzneimittel insofern vergleichbar seien, demnach sie untereinander auszutauschen sind. Dabei bleiben Informationen zu regulatorischen Unterschieden, hier im Bereich der Arzneimittelsicherheit, außer Acht.

Pfizer

Schließlich verhindern häufige Wechsel eine eindeutige Nachverfolgbarkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Stichwort: Pharmakovigilanz). Eine zweifelsfreie Zuordnung kann im Sinne einer Arzneimittelsicherheit nicht mehr gewährleistet werden.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden weisen auf den durch die EMA regelhaft festgelegten höheren Monitoringbedarf (*additional monitoring*, Kennzeichnung durch schwarzes Dreieck) für neu zugelassene Biologika hin. In dessen Folge können sich Unterschiede im Monitoringbedarf zwischen neu zugelassenen Biosimilars und deren Referenzarzneimittel ergeben. Dieser höhere Monitoringbedarf steht einer Neueinstellung auf ein Biosimilar oder einer Umstellung von Biologika jedoch nicht entgegen. Die Zulassung von Biosimilars erfolgt, wenn die zuständige Zulassungsbehörde im jeweiligen Zulassungsverfahren zu dem Ergebnis kommt, dass diese jeweils ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil mit den entsprechenden Referenzarzneimitteln aufweisen und können entsprechend ihrer Zulassung verordnet werden.

Durch die in § 40a AM-RL vorgesehenen Regelungen zur Erstverordnung und Umstellung von Biologika entsteht keine neue Situation in der ärztlichen Praxis, da auch bislang schon eine Umstellung von Patienten aus medizinischen und nicht-medizinischen Gründen möglich war. Die bislang schon bestehende grundsätzliche Meldeverpflichtung von Nebenwirkungen für Ärzte und Apotheker, bei der auch die Angabe des konkreten Arzneimittels und bei Biologika

auch der Chargenbezeichnung erfolgen soll, gilt auch bei Erstverordnung oder bei der Umstellung von Biologika.

Eine ärztliche Dokumentation, welche biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel verordnet werden, erfolgt regelhaft; bei durch den Arzt applizierten Biologika wird zusätzlich die Charge dokumentiert. Nach § 62 Absatz 2 AMG sollen bei der Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an die zuständige Bundesoberbehörde auch der Handelsname und die Chargenbezeichnung gemeldet werden. Der Handelsname ist auch auf dem Bundeseinheitlichen Medikationsplan nach § 31a SGB V, auf dessen Erstellung und Aushändigung Versicherte, die gleichzeitig mindestens drei verordnete Arzneimittel anwenden, Anspruch haben, zu dokumentieren. Darüber hinaus gibt der G-BA auf Grundlage seines Regelungsauftrages Hinweise zur Umstellung, die Konkretisierung der Vorgaben zum Informationstransfer insbesondere beim Arztwechsel sind jedoch nicht Gegenstand des Regelungsauftrages.

Ergänzend wird an dieser Stelle auf das „Gesetz zum Schutz elektronischer Patientendaten in der Telematikinfrastruktur“ hingewiesen, in dem ein Auftrag an die Gesellschaft für Telematik erteilt wurde bis zum 30. Juni 2021 zu realisieren, dass unter anderem auch Handelsname und Chargenbezeichnung des in der Apotheke abgegebenen Arzneimittels in die digitale Patientenakte aufgenommen werden und der Arzt so mit Zustimmung des Patienten Kenntnis darüber erlangen kann.

Die Einwände beziehen sich nicht ausschließlich auf die zur Stellungnahme gestellte Erstfassung der Anlage VIIa, sondern betreffen auch die Regelung in § 40a AM-RL (Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln). Mit den Einwänden hierzu hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

1.7 Aufbau der Anlage VIIa

BPI

Zu bemerken ist ebenfalls, dass die Darstellung in der vorgeschlagenen Anlage VIIa nach Wirkstoffen aufgebaut ist. Gesetzlicher Auftrag hingegen ist die Darstellung von vergleichbaren Arzneimitteln.

Medac

Der gesetzliche Auftrag für Hinweise zur Austauschbarkeit gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V bezieht sich jedoch auf das jeweilige Referenzarzneimittel und nicht auf den dem Arzneimittel zugrundeliegenden Wirkstoff. Eine dem gesetzlichen Auftrag folgende darstellende Tabelle müsste daher nach Ansicht von medac erst das „Referenzarzneimittel“, dann das oder die entsprechenden „Biosimilar“ und sodann gern den „Wirkstoff“ sowie sonstige wesentliche Informationen zur therapeutischen Vergleichbarkeit benennen.

Pro Generika e.V.

Zugleich wirkt auch die inkohärente Verwendung der Wirkstoffbezeichnung in Bezug auf die INN-Nomenklatur (International Nonproprietary Name) irritierend. Mit den nachgestellten griechischen Buchstaben werden bei identischer Aminosäuresequenz unterschiedliche Glykosylierungen verdeutlicht. Die Nennung des gem. INN-Nomenklatur vollständigen Wirkstoffnamens erfolgt teilweise auf erster Ebene (z.B. Octocog alfa), an anderer Stelle jedoch erst auf zweiter (z.B. Epoetin alfa, beta und theta) oder dritter Ebene (z.B. Epoetin zeta). Eine konsistentere Darstellung ist beispielsweise der KV Baden-Württemberg in Ihrer

Information „Biosimilars im Fokus“ gelungen, in der eine vollständige und einheitliche Benennung des Wirkstoffes in der Spalte „Wirkstoff“ erfolgt [30].

Bewertung:

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt der 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 biotechnologisch hergestellten 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. Maßstäbe zur Beurteilung der therapeutischen Vergleichbarkeit auf Arzzebene werden mit § 40a AM-RL festgelegt. In Anlage VIIa werden zusätzlich 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/EC oder mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, die Zulassungszusammenhänge informativ abgebildet. Bei einer Verordnung geht die Ärztin oder der Arzt in aller Regel nicht von einem konkreten Arzneimittel aus, sondern erstellt ein therapeutisches Konzept ausgehend von einem konkreten Wirkstoff; der vorgesehene Aufbau nach Wirkstoffen ist insoweit sachgerecht.

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, auch nicht-biotechnologische Verfahren hergestellte Wirkstoffe. Ein Konjugat eines Wirkstoffs mit Polyethylenglycol (pegylierter Wirkstoff) und der nichtkonjugierte Wirkstoff werden hingegen nicht als derselbe Wirkstoff angesehen. In der ersten Spalte („Wirkstoff“) der Anlage VIIa wird die gekürzte Wirkstoffbezeichnung (z. B. Agalsidase, Epoetin, Follitropin, Nonacog) in den Fällen verwendet, in denen entsprechend dieser Wirkstoffdefinition die Proteinvarianten der Arzneimittel in Spalte 2 („Original-/Referenzarzneimittel“) und/oder in Spalte 3 („im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG“) vergleichbar sind. Da die Zulassungsbehörde in diesen Fällen festgestellt hat, dass die Arzneimittel ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil zum Referenzarzneimittel aufweisen, werden sie in der Anlage VIIa entsprechend gruppiert. Üblicherweise wird bereits in der ersten Spalte die Wirkstoffbezeichnung gem. INN-Nomenklatur verwendet, um in den weiteren Spalten keine Wiederholungen der Proteinvarianten in Klammer aufzuführen und somit auch die Lesbarkeit zu erhöhen. Dies betrifft aktuell in der Anlage VIIa die Wirkstoffe Interferon alfa, Interferon beta, Octocog alfa, Peginterferon alfa und Simoctocog alfa. Dementsprechend wird dem Stellungnehmer in Hinblick auf den Wirkstoff Simoctocog zugestimmt, dass in der ersten Spalte nicht die volle

30 Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Biosimilars im Fokus. <https://www.kvbw-admin.de/api/download.php?id=3592>

Wirkstoffbezeichnung gem. INN-Nomenklatur verwendet wurde; in Spalte 1 wird insofern nach der Wirkstoffbezeichnung Simoctocog das Wort „alfa“ ergänzt und die Klammerzusätze in Spalte 2 jeweils gestrichen.

1.8 Darstellung von Originalarzneimitteln in Anlage VIIa

BAH

§ 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V (in der Fassung des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV)) und der hier diskutierte Beschluss des G-BA zur Änderung der AM-RL beziehen sich ausschließlich auf den Austausch zwischen Referenzarzneimitteln und den entsprechenden Biosimilars (bzw. auch Biosimilars untereinander). Dies leitet sich sowohl aus der Gesetzesbegründung des GSAV als auch aus den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Änderung der AM-RL ab. So heißt es in letztgenanntem Dokument wörtlich: „Der Regelungsauftrag in § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V erstreckt sich auf den Austausch von Referenz-Arzneimittel und den entsprechenden Biosimilars; die Umstellung von Originalarzneimitteln untereinander ist nicht Gegenstand der vorliegenden Regelung und wird durch die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie nicht weiter konkretisiert“ (Tragende Gründe zum G-BA-Beschluss über eine Änderung der AM-RL § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln vom 20. August 2020, S. 6). Demnach liegt eine rechtliche Grundlage für die Auflistung von Wirkstoffen in der Anlage VIIa, zu denen ausschließlich mehrere Originalarzneimittel am Markt verfügbar sind (und noch keine Biosimilars), nicht vor.

Bayer Vital GmbH

Es besteht keine Rechtsgrundlage, welche die Auflistung von Wirkstoffen rechtfertigt, zu denen mehr als ein Originalarzneimittel, aber kein Biosimilar am Markt verfügbar ist.

§ 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V und der zuvor erwähnte Beschluss des G-BA zur Änderung der AM-RL beziehen sich ausschließlich auf den Austausch zwischen Referenzarzneimitteln und den entsprechenden Biosimilars (bzw. auch Biosimilars untereinander). Dies leitet sich sowohl aus der Gesetzesbegründung des GSAV als auch aus den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Änderung der AM-RL ab. Im Übrigen deutet auch der Titel der Anlage VIIa „Biosimilars“ darauf hin, dass ausschließlich Biosimilars Regelungsgegenstand der Anlage sind.

Vor dem Hintergrund dieser Aussagen muss auf eine Auflistung von Wirkstoffen, zu denen ausschließlich mehrere Originalarzneimittel am Markt verfügbar sind (und eben noch keine Biosimilars), zwingend verzichtet werden.

BPI

Hierbei werden entgegen der gesetzlichen Vorgabe auch biotechnologisch hergestellte Originalarzneimittel aufgeführt, bei denen kein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) auf dem Markt ist.

Dies halten wir für unzulässig.

Denn erklärtes Ziel der entsprechenden Regelung im GSAV ist es, Biosimilars („ähnliche biologische Arzneimittel“) schneller in die Versorgung zu bringen [31].

Im Gesetzestext wird dementsprechend ausschließlich die Austauschbarkeit durch Biosimilars adressiert. Die tragenden Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie führen explizit aus, dass die Umstellung von Originalarzneimitteln untereinander nicht Gegenstand der vorliegenden Regelung ist und somit durch die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie auch nicht weiter konkretisiert wird. Daher ist die Listung in Anlage VIIa auch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln ohne Biosimilarkonkurrenz nicht nur nicht notwendig, sondern irreführend. Denn die Nennung weiterer Originalwirkstoffe als „potentielle Referenzarzneimittel“ erfüllt zunächst keinen mit dem Ziel des Gesetzes verbundenen Zweck und könnte als Hinweis auf eine keinesfalls bestehende Austauschbarkeit der verschiedenen Original-Produkte innerhalb einer Wirkstoffgruppe missverstanden werden.

Medac

Dem Verständnis von medac folgend wäre damit auch eine dem gesetzlichen Auftrag widersprechende und verwirrende Aufführung von Referenzarzneimitteln vermieden worden, bei denen gar kein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) zugelassen [...] ist.

Merck

Darüber hinaus wäre es im Sinne einer transparenten Darstellung notwendig, in den Fällen, in denen Originale in der Anlage VIIa aufgelistet sind, für welche keine Biosimilars existieren bzw. in Deutschland verfügbar sind, dies durch einen entsprechenden Vermerk in den bisher leeren Feldern in Spalte 3 zu ergänzen (z.B. mit einem Hinweis „nicht verfügbar“).

Novo Nordisk

Für die in der Liste aufgeführten [*Anm. Humaninsuline*] besteht keine Austauschbarkeit, da es für Humaninsuline keine Biosimilars gibt. Daher bittet Novo Nordisk diese von der Liste zu streichen.

Pfizer

Wir [sind] der Meinung, dass die geplante Aufnahme von Originalen bzw. Referenzarzneimitteln in die Anlage VIIa, zu denen bisher keine Biosimilars verfügbar sind, ersatzlos gestrichen werden sollte. Das erscheint uns nicht nur rechtlich zweifelhaft, sondern kann auch zu Missverständnissen bei den angesprochenen Vertragsärzten führen.

Nach § 40a AM-RL müssen die Ärzte aus Wirtschaftlichkeitsgründen eine Umstellung nur zwischen Original und Biosimilars und zwischen Biosimilars untereinander vornehmen (vgl. § 40a Abs. 1 Satz 2 AM-RL und § 40a Abs. 4 AM-RL). Das bedeutet: Eine Umstellung aus Wirtschaftlichkeitsgründen zwischen Originalen wird dort nicht geregelt. Das entspricht den

31 <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/gsav.html>

Vorgaben des § 129 Abs.1a Satz 2 SGB V. Insofern halten wir es gegenüber den angesprochenen Vertragsärzten für missverständlich und irreführend, wenn in der Anlage VIIa auch Originale aufgeführt werden (wie z. B. beim Wirkstoff Nonacog), für die bisher keine Biosimilars verfügbar sind. Die geplante Aufnahme von Originalen in die Anlage VIIa, zu denen bisher keine Biosimilars verfügbar sind, sollte vor diesem Hintergrund ersatzlos gestrichen werden.

PPTA

Entgegen der gesetzlichen Vorgabe im GSAV werden im Entwurf der Anlage VIIa auch biotechnologisch hergestellte Originalarzneimittel aufgelistet, bei denen kein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG, also kein Biosimilar, existiert. Die im Entwurf der Anlage VIIa aufgelisteten Gerinnungsfaktorpräparate BeneFIX, Rixubis, Advate, Kogenate, Kovaltry und Recombinate haben alle eine Zulassung als Originalpräparate, keines dieser Präparate hat eine Zulassung mit Bezug auf ein Referenzarzneimittel.

Dies steht im Widerspruch zum Auftrag des Gesetzgebers im GSAV, in dem ausschließlich die Austauschbarkeit von Biosimilars angesprochen ist. Eine Auflistung von biotechnologisch hergestellten biologischen Originalpräparaten, ohne dass Biosimilars mit bezugnehmender Zulassung vorhanden wären, erfüllt keinen vom Gesetz vorgegebenen Zweck und ist irreführend, da eine solche „informativische“ Auflistung im Zusammenhang mit anderen, richtigerweise aufgeführten Arzneimitteln mit Biosimilarkonkurrenz als Hinweis auf eine nicht bestehende Austauschbarkeit dieser Originalpräparate missverstanden werden könnte.

Pro Generika e.V.

Durch die Aufnahme „potentieller Referenzprodukte“ unabhängig davon, ob Biosimilars verfügbar sind oder nicht, entsteht der Gesamteindruck beliebiger Substituierbarkeit auf Ebene der Spalte 1 („Wirkstoff“). Der gesetzliche Regelungsauftrag (vgl. BT-Drucksache 19/10681, S. 86) wie auch der zugrundeliegende G-BA Beschluss vom 20.8.2020 umfasst ausschließlich die Umstellung des Referenzarzneimittels auf eines seiner im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel [...] als auch umgekehrt.

Die Darstellung „potentieller Referenzprodukte“ ist durch diesen gesetzlichen Regelungsauftrag nicht gedeckt, da keine Möglichkeiten zum Austausch mit Biosimilars existieren. Zugleich könnte mit der Listung unterschiedlicher Referenzprodukte ohne dazugehörige Biosimilars der unzutreffende Eindruck der beliebigen Substituierbarkeit der Referenzprodukte untereinander entstehen. Aufgrund eigenständiger Zulassungen ist aber anders als bei Biosimilars keine Evidenz für eine Vergleichbarkeit vorhanden.

vfa

Die Anlage VIIa sollte auf die Referenzarzneimittel und die entsprechenden Biosimilars beschränkt werden. Es besteht keine Grundlage, die die Auflistung von Wirkstoffen rechtfertigt, zu denen mehr als ein Originalarzneimittel am Markt verfügbar ist.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden führen aus, es bestünde keine Rechtsgrundlage zur Auflistung von Wirkstoffen, zu denen mehr als ein Originalarzneimittel, aber kein Biosimilar am Markt verfügbar sei. Zudem besteht die Befürchtung, dass diese grundsätzlich als Referenzarzneimittel in Frage kommenden Originatorprodukte als austauschbar untereinander missverstanden würden.

Die Darstellung in der Anlage VIIa widerspricht dem Gesetzesauftrag nicht. Der G-BA gibt 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 biotechnologisch hergestellten 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. Dem Einwand wird insofern zugestimmt, dass bei der Verfügbarkeit mehrerer Originalarzneimittel grundsätzlich auch wirtschaftliche Erwägungen in die Auswahl des Arzneimittels einzubeziehen sind. Der Regelungsauftrag in § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V erstreckt sich auf den Austausch von Referenzarzneimitteln und den entsprechenden Biosimilars; die Umstellung von Originalarzneimitteln untereinander ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Regelung und wird durch § 40a AM-RL sowie die vorliegende Anlage VIIa nicht weiter konkretisiert. Die Anlage soll den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Sie kann in der Verordnungssoftware abgebildet werden und insbesondere bei Unklarheiten über die jeweilige Referenzierung im Zulassungsverfahren aufgrund weitergehender Informationsmöglichkeiten des G-BA bei den zuständigen Bundesoberbehörden einen Mehrwert an Informationen und damit Verordnungssicherheit begründen. Die Zusammenstellung hat keinen abschließenden Charakter.

Unter diesem Gesichtspunkt liegt es ebenfalls im normgeberischen Ermessen, die Informationsgrundlage möglichst vollständig auszugestalten. Andernfalls wäre eine Fehlinformation zu befürchten, wenn Wirkstoffe mit mehreren Originalarzneimitteln nicht dargestellt, jedoch Wirkstoffe, bei denen auch Biosimilars zu Referenzarzneimitteln verfügbar sind, Originalarzneimittel ohne verfügbare Biosimilars wiederum gelistet würden. In diesem Fall dient die Ergänzung der Originalarzneimittel der Klarstellung des regulatorischen Hintergrunds und damit einer eindeutigen Informationsgrundlage für eine wirtschaftliche Verordnungsentscheidung der Ärztin oder des Arztes. Dadurch wird nicht unmittelbar eine Austauschbarkeit zwischen Originalarzneimitteln ohne Biosimilars und den weiteren Referenzarzneimitteln sowie deren Biosimilars begründet. Eine Unterscheidung der beiden vorgenannten Konstellationen erschließt sich hinsichtlich des regulatorischen Hintergrunds nicht. Vielmehr besteht ein berechtigtes Informationsinteresse auch für den Fall, dass mehrere wirkstoffgleiche biologische Arzneimittel marktverfügbar sind, diese jedoch jeweils als Originalarzneimittel am Markt verfügbar sind. Aus Gründen der Gleichbehandlung der Originalarzneimittel und zur Schaffung von Transparenz für die Verordnerin oder dem Verordner ist es folglich sachgerecht auch Wirkstoffe in der Anlage VIIa darzustellen, zu denen mehr als ein Originalarzneimittel, aber kein Biosimilar verfügbar ist. Die Bedenken, dass eine Austauschbarkeit auf Ebene der Original-/Referenzarzneimittel gesehen wird, teilt der G-BA vor dem Hintergrund des systematischen Aufbaus der Tabelle und deren klarer Beschriftung nicht.

1.9 Fehlende Berücksichtigung der Marktverfügbarkeit von Arzneimitteln

AbbVie

Anlage VIIa AM-RL listet für biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel alle zugelassenen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln auf. Einige der aufgelisteten im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel werden in Deutschland jedoch nicht vertrieben. Ärztinnen und Ärzte können sich daher nicht auf die Übersicht der Arzneimittel verlassen, sondern müssen selbst prüfen, welche Arzneimittel in Deutschland vertrieben werden, wodurch für sie ein Mehraufwand entsteht.

BAH

Irritierend ist auch die Auflistung von Arzneimitteln, die in Deutschland nicht vertrieben werden. Ärztinnen und Ärzte können sich auch diesbezüglich nicht zuverlässig orientieren, sondern müssen ihrerseits weitere Prüfungen vornehmen.

Bayer Vital GmbH

Dies liegt daran, dass die Erstfassung der Anlage lediglich redaktionellen und unvollständigen Charakter besitzt, da ausschließlich eine arzneimittelrechtliche Zulassung als Kriterium für die Aufnahme gilt. Sowohl eine Überprüfung, ob sich ein aufgeführtes Arzneimittel tatsächlich in Deutschland im Verkehr befindet, als auch inwiefern die aufgeführten Arzneimittel eine Zulassung für dasselbe Anwendungsgebiet besitzen, bleibt aus.

BPI

In den Tragenden Gründen ist die Zielsetzung der Anlage VIIa erwähnt, wonach die Anlage als Informationsgrundlage dient und den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen soll.

Mit dieser Zielsetzung unvereinbar ist die Listung von Arzneimitteln, die in Deutschland gerade nicht vertrieben werden, sich aber auf dieser Liste finden. Solche Arzneimittel sind zudem nur mit erhöhtem Aufwand/Preis als Einzelimporte zu beschaffen, was sowohl der Intention des Gesetzgebers als auch der Zielsetzung der Anlage VIIa zuwiderläuft. In Deutschland nicht vertriebene Arzneimittel sind daher auch nicht in der Anlage VIIa zu listen.

Hexal AG

In den Tragenden Gründen [...] wird für die Aufnahme in die Anlage VIIa eine arzneimittelrechtliche Zulassung vorausgesetzt, eine Listung setzt explizit nicht das Inverkehrbringen in Deutschland voraus. Im Gegensatz dazu wird in dem neu zu fassenden § 54 Verfo G-BA dargestellt, dass die Anlage den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben soll, um somit eine wirtschaftliche Verordnung zu ermöglichen.

Mit der Aufnahme von Produkten, die in Deutschland nicht am Markt verfügbar sind (d.h. nicht in der Lauer-Taxe offiziell gelistet sind) wird der Regelungsbereich für Deutschland des G-BA, die Leistungen gesetzlich Versicherter in Deutschland zu konkretisieren, klar überschritten.

Medac

Dem Verständnis von medac folgend wäre damit auch eine dem gesetzlichen Auftrag widersprechende und verwirrende Aufführung von Referenzarzneimitteln vermieden worden, bei denen gar kein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) [...] auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar ist.

Merck

Erstens enthält die Erstfassung der Anlage VIIa nur die regulatorisch zugelassenen und nicht die in Deutschland tatsächlich vermarkteten Arzneimittel. Das Ziel der Anlage, den verordnenden Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt zu geben, wird damit verfehlt.

Insgesamt suggeriert die Liste eine Austauschbarkeit von Arzneimitteln, die nicht in jedem Fall möglich ist, weil manche Arzneimittel nicht in Deutschland verfügbar [...] sind.

Eine Auflistung in der Art, wie sie momentan vorgesehen ist, ist für Ärzte mit zusätzlichen Recherchearbeiten verbunden und kann zu einer Missinterpretation der Austauschbarkeit führen. Merck schlägt daher vor, nur die in Deutschland tatsächlich verfügbaren Arzneimittel [...] aufzulisten.

Pro Generika e.V.

Weiterhin ist den Tragenden Gründen zu entnehmen, dass die Anlage VIIa das Ziel verfolgt „eine Übersicht über den in Deutschland *verfügbaren* Biologika-Markt geben“. Ungeachtet dessen enthält die Anlage auch Arzneimittel, die zwar zugelassen sind, aber in Deutschland nicht vertrieben werden. Ebenfalls ist ein Arzneimittel enthalten, dessen Zulassung bereits erloschen ist, das aber noch bis Juni 2022 verkehrsfähig ist. Ärzte und Ärztinnen, die die Liste als Informationsquelle nutzen möchten, werden demnach auf Arzneimittel verwiesen, die sie gar nicht verordnen können, bzw. in absehbarer Zeit nicht mehr verordnen können. Eine Beschädigung der Akzeptanz der Anlage ist in solchen Fällen vorhersehbar und sollte vermieden werden.

STADApHarm

Herauszustellen ist, dass die Aufzählung in der Anlage VIIa Produkte und Präparate enthält die zwar eine dezentralisierte Zulassung haben, sich jedoch in Deutschland nicht in Vertrieb befinden. Ein Beispiel hierzu wäre das Produkt Hefiya, mit dem Wirkstoff Adalimumab, welches sich in Deutschland nicht im Markt befindet, jedoch in der Auflistung der Tragenden Gründe, Stand 08.06.2021, auf Seite 4 zu finden ist. Nach unserer Auffassung muss die Anlage dahingehend bearbeitet werden, dass nur Präparate aufgeführt werden, die sich auch in Deutschland in Vertrieb befinden. Die Anlage soll die nationalen Gegebenheiten darstellen und den Ärztinnen und Ärzten mit Sitz in Deutschland eine adäquate Hilfestellung bei der Verordnung eines Biosimilars bieten. Die Anlage sollte sich am Informationsgehalt der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer Taxe), Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH und/oder ABDA-Artikelstamms bedienen, die auch die aktuelle Verfügbarkeit von Präparaten im deutschen Markt widerspiegelt.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden sind der Auffassung, dass in der Anlage VIIa keine Präparate gelistet werden sollten, die nicht in Deutschland am Markt verfügbar sind. Ärztinnen und Ärzte könnten sich sonst nicht auf die Übersicht verlassen und müssten mit Mehraufwand selbst die Verfügbarkeit prüfen. Ein Stellungnehmer weist außerdem darauf hin, dass die Listung eines Arzneimittels, dessen Zulassung bereits erloschen sei, das aber noch bis Juni 2022 verkehrsfähig sei, zur Beschädigung der Akzeptanz bei den Ärztinnen und Ärzten führe.

Dem Einwand wird nicht gefolgt; die Anlage soll den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine vollständige Übersicht über den Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Sie kann insbesondere bei Unklarheiten über die jeweilige Referenzierung im Zulassungsverfahren aufgrund weitergehender Informationsmöglichkeiten des G-BA bei den zuständigen Bundesoberbehörden einen Mehrwert an Informationen und damit Verordnungssicherheit begründen. Es besteht somit eine vollständige Informationsgrundlage zu den regulatorischen Hintergründen, die grundsätzlich als Basis durch die Ärztin oder den Arzt für eine wirtschaftliche Verordnungsentscheidung zur Verfügung steht. Im Regelfall wird für diese Entscheidung die Verordnungssoftware genutzt, in der die Listenpreise – damit auch die Marktverfügbarkeit – sowie Rabattverträge und Angaben der Fach- und Gebrauchsinformationen abrufbar sind und in der auch die Anlage VIIa abgebildet werden kann. Die Zusammenstellung hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Verordnerin oder den Verordner auch

unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Einbeziehung weiterer Biosimilars Rechnung zu tragen.

Arzneimittel, deren Zulassung zwar erloschen ist oder gelöscht wurde, die aber noch verkehrsfähig sind, werden in Anlage VIIa aufgeführt. Würde von einer Listung abgesehen, hätte die Verordnerin oder der Verordner vielmehr keine Information zum regulatorischen Hintergrund des Arzneimittels in der Anlage VIIa und damit erhöhten Rechercheaufwand, ob es sich um ein Original-/Referenzarzneimittel oder ein Biosimilar handelt. Durch die ergänzende Fußnote wird aus Sicht des G-BA ausreichend auf die auslaufende Verkehrsfähigkeit hingewiesen. Der G-BA strebt zudem an, neu zugelassene Biosimilars zeitnah in die Anlage VIIa aufzunehmen und nicht (mehr) verkehrsfähige Arzneimittel oder solche, bei denen die Zulassung erloschen ist, zeitnah aus der Anlage VIIa zu streichen.

1.10 Darstellung von sog. Bioidenticals

BAH

Die Anlage VIIa weist verschiedene Mittel zur Klarstellung bzw. Abgrenzung von Arzneimitteln (separate Zeilen, Kommatrennung bei Abbildung in derselben Zeile, erläuternde Fußnoten) auf. So heißt es: „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.“ Derzeit trifft dies auf Epoetin theta zu. Die erläuternde Fußnote lautet: „2 Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess von Biopoin und Eporatio unterscheiden sich nicht.“

Daher sollte aus Gründen der Gleichbehandlung und Transparenz Biosimilars, die sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess unterscheiden, also keine Bioidenticals sind, in separaten Zeilen abgebildet werden. Hilfsweise könnte eine erläuternde Fußnote aufgenommen werden: „Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess zwischen den Arzneimitteln mit dem Wirkstoff ... und den Arzneimitteln mit dem Wirkstoff ... unterscheiden sich“.

Medice

Die Informationen, die dem Arzt über die neue Anlage VIIa zur Verfügung gestellt werden, müssen also vollständig und so aufbereitet sein, dass für den Arzt auf den ersten Blick erkennbar ist, welche Arzneimittel bioidentisch sind und bei welchen Arzneimitteln therapierelevante Unterschiede, z.B. im Hinblick auf die erforderliche Dosierung, bestehen können. Nur dann ist eine Abwägung möglich, ob eine Umstellung aus wirtschaftlichen Gründen vertretbar ist.

Der G-BA nutzt in seiner Darstellung der Erstfassung der Anlage VIIa verschiedene Mittel zur Klarstellung bzw. Abgrenzung von Arzneimitteln (separate Zeilen, Kommatrennung bei Abbildung in derselben Zeile, erläuternde Fußnoten). So gilt:

„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.“

Derzeit trifft dies auf Epoetin theta zu. Die erläuternde Fußnote lautet: „² Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess von Biopoin und Eporatio unterscheiden sich nicht“

In Analogie zu dieser Vorgehensweise ist es folgerichtig und aus Gründen der Gleichbehandlung und Transparenz angezeigt, Biosimilars, die sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess unterscheiden, also keine Bioidenticals sind, in *separaten* Zeilen abzubilden. Das könnte durch eine marginale Anpassung der hier zur Stellungnahme stehenden Übersicht erfolgen:

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) ²	

Hilfsweise fordern wir, mindestens eine erläuternde Fußnote aufzunehmen, wenn an der Abbildung in einer Zeile festgehalten werden soll, z.B.: „Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess zwischen den Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Epoetin alfa und den Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Epoetin zeta unterscheiden sich“.

Pro Generika e.V.

Weiterhin ist anzumerken, dass auf der Ebene der Biosimilars jegliche Information zu Bioidenticals fehlt. Eine womöglich sinnvolle Kongruenz mit der Anlage 1 des Rahmenvertrages über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V ist somit nicht gegeben.

Bewertung:

Die Stellungnehmer weisen auf die abweichende Darstellung der Original-/Referenzarzneimittel beim Wirkstoff Epoetin theta mit Kommatrennung in einer Zeile und ergänzender Fußnote in der Anlage VIIa hin. Sie fordern eine dementsprechende Anpassung der Darstellung auch auf Ebene der Biosimilars (Spalte 3); Arzneimittel mit Wirkstoffen, die sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden (sog. Bioidenticals), sollten über eine weitere Zeile mit Kommatrennung separat zu den Arzneimitteln mit Wirkstoffen mit Unterschieden in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess abgebildet werden. Als Alternative werden ergänzende Fußnoten, die auf diesbezügliche Unterschiede hinweisen, vorgeschlagen. Diese Darstellung solle der Ärztin oder dem Arzt u. a. eine Abwägung, ob eine Umstellung aus wirtschaftlichen Gründen vertretbar ist, ermöglichen.

Ein Stellungnehmer schlägt eine Analogie zur Anlage 1 des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V vor.

Nach § 40a Absatz 4 AM-RL kann eine Umstellung im Verhältnis von Referenzarzneimittel und Biosimilar sowie zwischen wesentlich gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln untereinander erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Grundlage für die Umstellung zwischen Biosimilars untereinander und zu ihren Referenzarzneimitteln sind im Wesentlichen die Bewertungen der zuständigen Zulassungsbehörden, wonach für die Zulassung eines Biosimilars dieses ein jeweils vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Verhältnis zum Referenzarzneimittel aufweisen muss. Mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG ist damit bei Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben. Die ärztliche Auswahl der Arzneimittel bei der Verordnung von Arzneimitteln ist damit generell wie auch bezogen auf die Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nicht eingeschränkt. Eine darüberhinausgehende Berücksichtigung

der Ausgangsstoffe und Herstellungsprozesse ist insofern hinsichtlich einer wirtschaftlichen Verordnungsentscheidung für die Ärztin oder den Arzt nicht erforderlich.

Bei der Verfügbarkeit mehrerer Originalarzneimittel sind jedoch grundsätzlich auch wirtschaftliche Erwägungen in die Auswahl des Arzneimittels einzubeziehen. Die Umstellung von Originalarzneimitteln untereinander ist grundsätzlich nicht Gegenstand der vorliegenden Regelung und wird durch die Ergänzung der AM-RL sowie die vorliegende Anlage VIIa nicht weiter konkretisiert. Gleichwohl soll die Anlage den Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den Biologika-Markt geben und eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Sofern für einen Wirkstoff Originalarzneimittel am Markt verfügbar sind, bei denen sich Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess zu einem weiteren Originalarzneimittel nicht unterscheiden oder die auf regulatorischer Ebene eine Zulassung nach Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EG haben, gibt der G-BA ergänzende Hinweise über Kommatrennung und eine entsprechende Fußnote. In lediglich diesen Fällen kann eine entsprechende Information für die Ärztin oder den Arzt also eine Erweiterung der ärztlichen Auswahl bewirken und somit zu einer wirtschaftlichen Verordnungsentscheidung beitragen; die Darstellung eröffnet insoweit einen sachgerechten Zugang zu den relevanten Informationen unter Berücksichtigung der Hinweise in den entsprechenden Fußnoten. Der Forderung nach einer modifizierten Darstellung der Anlage auf der Ebene der Biosimilars durch weitere Zeilenbildung oder Fußnotenergänzung und einer damit deutlich reduzierteren Lesbarkeit durch das ärztliche Personal wird nicht gefolgt.

Die Anlage 1 des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V richtet sich an die Rahmenvertragspartner und betrifft insofern eine Substitution der Arzneimittel in der Apotheke. Die Substitution von Biologika durch Apotheken ist nicht Gegenstand des vorliegenden Regelungsentwurfs. Gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss spätestens bis zum 16. August 2022 in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Die Umsetzung dieses Regelungsauftrags zur Austauschbarkeit auf Apothekenebene bleibt von der vorliegenden Umsetzung des Regelungsauftrages nach § 129 Absatz 1a Satz 4 SGB V unberührt und wird gesondert erfolgen.

1.11 Nicht biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe

Pro Generika e.V.

In den Tragenden Gründen wird weiterhin ausgeführt, dass nicht biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe keine Aufnahme in die Anlage VIIa erhalten, da diese nicht dem Regelungsgegenstand unterliegen. Diese Ausführungen sind dem eigentlichen Beschluss zur Anlage VIIa nicht zu entnehmen.

Bewertung:

Der Gesetzesauftrag zielt darauf, „den Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln sowie wirkstoffgleicher biologischer Arzneimittel“ auf Grundlage ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zu regeln (BT-Drucks. 19/8753, S. 63). Die Referenzierung auf Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG dient der Konturierung des Begriffes „im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel“ in Abgrenzung zum Begriff des „Generikums“ hin zur Begrifflichkeit des Biosimilars, die allgemein den Regelungen des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unterfallen (BT-Drucks. 19/8753, S. 61 und 63). Aufgabe des G-BA ist es demnach zu beurteilen, ob auf Grundlage einer entsprechenden Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG an Stelle des Originals (in der Regel Referenzarzneimittel) auch deren Biosimilar angewendet werden kann. Nachahmerpräparate, die nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen worden sind („Biosimilar-Zulassung“), bei denen der Wirkstoff

allerdings nicht biotechnologisch hergestellt wird, unterfallen somit grundsätzlich nicht dem gesetzlichen Regelungsauftrag. Dies betrifft zum gegenwärtigen Zeitpunkt Enoxaparin-haltige Arzneimittel, deren Wirkstoff aus Darmschleimhaut vom Schwein hergestellt wird. Diese Wirkstoffe werden entsprechend nicht in die Anlage VIIa aufgenommen; der Hinweis in den Tragenden Gründen zur Nicht-Aufnahme nicht biotechnologisch hergestellter Wirkstoffe wird vor dem Hintergrund des klaren gesetzlichen Regelungsauftrags und dem korrespondierenden Titel der Anlage VIIa vom G-BA als ausreichend erachtet.

1.12 Hinweis auf generisch zugelassene Arzneimittel

Pro Generika e.V.

Der unkommentierte Verweis „es liegen auch generische Zulassungen vor“ ist vermutlich nicht hinreichend, um die intendierte Information zu transportieren.

Bewertung:

Sofern es zu einem biotechnologisch hergestellten Referenz- bzw. Originalarzneimittel 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); diese sind Osteoteri, Terioste, Teriparatid Alvogen, Teriparatid BCN Peptides, Teriparatid Biogaran, Teriparatid ratiopharm, Teriparatid Heumann, Teriparatid Vianex, Teriparatid Welding, Teripen Aristo und Tetriclar.

Grundsätzlich ist die Umstellung von Original-/Referenzarzneimitteln oder Biosimilars auf chemisch-synthetische Nachahmerpräparate (sog. „Generika“) nicht Gegenstand der vorliegenden Regelung und wird durch die Ergänzung der AM-RL sowie die vorliegende Anlage VIIa nicht weiter konkretisiert. Diese können jedoch gleichwohl bei Verfügbarkeit in wirtschaftliche Erwägungen bei der Auswahl des Arzneimittels einbezogen werden. Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA den bestehenden Verweis in Spalte 1 der Tabelle in Anlage VIIa als ausreichend an.

1.13 Missverständliche Darstellung der Austauschbarkeit (Somatotropin, Insulin aspart)

Pfizer

Die Darstellung zur Austauschbarkeit der Somatotropine in der Anlage VIIa ist aus unserer Sicht missverständlich. Sie vermittelt den Eindruck, dass sich die Austauschbarkeit durch das Biosimilar Omnitrope® nur auf das Präparat Genotropin® bezieht. Die tabellarische Aufführung, die Omnitrope® in einer Zeile mit Genotropin® zeigt, sämtliche andere Hersteller aber ohne Biosimilar-Möglichkeit aufführt, suggeriert gegenüber den Ärzten, dass Humatrope®, Norditropin®, NutropinAq®, Saizen® und Zomacton® nicht von der Austauschbarkeit betroffen sind. Wir bitten um eine eindeutige und unmissverständliche Darstellung.

Novo Nordisk

Für die Produkte Novo Rapid®, Novomix® und Fiasp® werden als Austauschbiopharmazeutika Insulin aspart Sanofi® sowie Kixelle gelistet. Novo Nordisk stellt klar, dass Insulin aspart Sanofi® ein Biosimilar zu Novo Rapid®, nicht aber zu Fiasp® ist. Fiasp® ist aufgrund des galenischen Patentschutzes weiterhin die einzige zugelassene weiterentwickelte schnell

wirksame Insulin aspart-Formulierung und daher nicht austauschbar (galenischer Patentschutz) und ist daher aus der Anlage VIIa zu streichen.

Bewertung:

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-/Referenzarzneimittel die Biosimilars aufgeführt, bei deren Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG jeweils auf diese Arzneimittel Bezug genommen wurde.

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/EG („Multiples“ oder „Duplicates“ bzw. „Dubletten“) setzt demnach eine Identität der biologisch hergestellten Arzneimittel voraus. Dementsprechend werden die entsprechenden Original-/Referenzarzneimittel nicht in separaten Zeilen, sondern mit Kommatrennung in einer Zeile abgebildet. Ergänzend wird eine erläuternde Fußnote aufgenommen. 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.

Folglich besteht bei dem Wirkstoff Somatropin lediglich zwischen den Arzneimitteln Genotropin und Omnitrope und bei dem Wirkstoff Insulin aspart lediglich zwischen den Arzneimitteln NovoRapid, Insulin aspart Sanofi und Kixelle ein regulatorischer Zusammenhang, der insofern abgebildet wurde. Eine vorrangige Verpflichtung zur Umstellung im Verhältnis zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar nach § 40a AM-RL besteht insoweit beim Wirkstoff Somatropin für die Arzneimittel Humatrope, Norditropin, NutropinAq, Saizen und Zomacton sowie beim Wirkstoff Insulin aspart für die Arzneimittel NovoMix und Fiasp nicht. Grundsätzlich sind jedoch auch bei der Verfügbarkeit mehrerer Originalarzneimittel wirtschaftliche Erwägungen in die Auswahl des Arzneimittels einzubeziehen, auch wenn die Umstellung von Originalarzneimitteln untereinander grundsätzlich nicht Gegenstand der vorliegenden Regelung ist und durch die Ergänzung der AM-RL sowie die vorliegende Anlage VIIa nicht weiter konkretisiert wird.

1.14 Aktualität der Anlage VIIa und Wettbewerbsverzerrung

BAH

Aufgrund der Möglichkeiten der Zulassung und des Inverkehrbringens in Deutschland und der damit verbundenen Verpflichtung der Datenmeldung nach § 131 SGB V bzw. dem entsprechenden Rahmenvertrag liegen den Arztpraxen und den Apotheken in einem 14-tägigen Rhythmus die Artikelinformationen zu neu ausgebotenen Arzneimitteln vor, die die Leistungserbringer zu berücksichtigen haben. Diese Dynamik wird sich in der Anlage VIIa nicht widerspiegeln können, sodass der Leser zu keiner Zeit sicher sein kann, eine aktuelle Kenntnis zu erlangen. Vielmehr besteht die Gefahr einer Verunsicherung und einer Wettbewerbsverzerrung.

Hexal AG

Erstens kann die Aktualität der Auflistung im Hinblick auf die zweiwöchentlichen Zyklen zur Meldung von Neuauisbietungen über die deutsche Spezialitätentaxe nicht gewährleistet werden. Neu in den Markt kommende Biosimilars werden somit für einen gewissen Zeitraum nicht adäquat abgebildet. Zweitens kann eine Wettbewerbsverzerrung im Ordnungsverhalten nicht ausgeschlossen werden, sollten sich die Ärztinnen und Ärzte in Zukunft federführend an einer solchen Positivliste orientieren. Drittens bestehen durch die heutigen Praxisverwaltungs- bzw. Arzneimittelinformationssysteme bereits etablierte Informationsquellen, die zeitnah über Online-Updates aktualisiert werden können.

Pro Generika e.V.

Unklar bleibt zudem die Frage der Aktualität der Listung, da ein Hinweis darauf fehlt, in welcher Frequenz die Liste künftig aktualisiert werden soll.

Bewertung:

In Anlage VIIa werden für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen es mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG oder mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, die Zulassungszusammenhänge informatorisch abgebildet. Die Anlage soll den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Sie kann in der Ordnungssoftware abgebildet werden und insbesondere bei Unklarheiten über die jeweilige Referenzierung im Zulassungsverfahren aufgrund weitergehender Informationsmöglichkeiten des G-BA bei den zuständigen Bundeoberbehörden einen Mehrwert an Informationen und damit Ordnungssicherheit begründen. Sie hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Ordnerin oder den Ordner auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Ordnungsweise unter Einbeziehung weiterer Biosimilars Rechnung zu tragen. Insofern ergibt sich hier keine Wettbewerbsverzerrung durch eine im Vergleich mit der Zulassung zeitlich versetzte Aufnahme in die Anlage. Der G-BA strebt an, neu zugelassene Biosimilars zeitnah in die Anlage VIIa aufzunehmen. Biosimilars durchlaufen in der Regel ein europäisches Zulassungsverfahren; eine Zulassung kann anhand der „Positive Opinions“ des CHMP der EMA frühzeitig antizipiert werden.

1.15 Keine Aussagen zur Wirtschaftlichkeit aus Anlage VIIa ableitbar

AbbVie

Die Anlage kann lediglich den Übersichtscharakter erfüllen, jedoch unter keinen Umständen eine wirtschaftliche Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln sicherstellen.

Die Voraussetzungen hierfür, ab wann eine wirtschaftliche Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln vorliegt, wird explizit in § 40a AM-RL definiert – auf den sich die Anlage VIIa AM-RL bezieht. Es darf unter keinen Umständen – auch nicht in den Tragenden Gründen – der Irrtum hervorgerufen werden, dass die aufgelisteten Arzneimittel in der Anlage VIIa AM-RL automatisch eine wirtschaftliche Verordnung garantieren. Der kurze Hinweis in den Tragenden Gründen, dass § 40a Absatz 1-5 AM-RL unberührt bleibt, vermag den Irrtum in dem dargestellten Kontext nicht zu verhindern.

BAH

Laut den Tragenden Gründen zum Beschluss kann die Anlage VIIa dazu dienen, „Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt [zu] geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen.“ Die Anlage VIIa kann in ihrer derzeitigen Version lediglich den Übersichtscharakter erfüllen, jedoch unter keinen Umständen eine wirtschaftliche Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln sicherstellen. Die Voraussetzungen hierfür, ab wann eine wirtschaftliche Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln vorliegt, wird explizit in § 40a AM-RL definiert – auf den sich die Anlage VIIa AM-RL bezieht. Es darf unter keinen Umständen – auch nicht in den Tragenden Gründen – der Irrtum erweckt werden, dass die aufgelisteten Arzneimittel in der Anlage VIIa AM-RL automatisch eine wirtschaftliche Verordnung garantieren. Der kurze Hinweis in den Tragenden Gründen, dass § 40a Absatz 1-5 AM-RL unberührt bleibt, vermag den Irrtum in dem dargestellten Kontext nicht zu verhindern. Ebenfalls muss verdeutlicht werden, dass Anlage VIIa AM-RL nicht den Zweck hat, einen Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln zu initiieren oder zu fördern.

Es bedarf eines deutlichen Vermerks in Anlage VIIa AM-RL, dass die Voraussetzungen für den Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln exklusiv in § 40a AM-RL definiert sind und sich nicht aus Anlage VIIa AM-RL ableiten lassen. Es muss zudem verhindert werden, dass Anlage VIIa AM-RL als alleinstehendes Dokument verstanden werden kann.

Bayer Vital GmbH

Da die vorliegende Erstfassung der Anlage VIIa zudem nicht erkennen lässt, wie diese den Ärztinnen und Ärzten eine wirtschaftliche Verordnung von Originalarzneimitteln oder deren Biosimilars ermöglichen soll, ist die Befüllung der Anlage aus den zuvor dargelegten Gründen gänzlich verzichtbar.

Medac

In der mündlichen Anhörung weist Medac darauf hin, dass auch wirtschaftliche Aspekte in einer vergleichenden Darstellung der Arzneimittel berücksichtigt werden müssten. Es gebe Arzneimittel, bei denen zusätzlich Opportunitätskosten wie eine Infusionsziffer in der Ärzteschaft oder Zubereitungskosten bei der Apothekerschaft anfielen.

Bewertung:

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. Sie hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Verordnerin oder den Verordner auch

unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Einbeziehung weiterer Arzneimittel einschließlich Biosimilars. Die generellen Vorgaben in Form von Hinweisen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel nach § 40a Absatz 1 bis 5 bleiben von den Angaben in der Anlage VIIa unberührt.

In Anlage VIIa werden keine Angaben zu Preisen oder Rabattverträgen, die für eine wirtschaftliche Verordnung nach § 40a AM-RL zu berücksichtigen sind, dargestellt; vielmehr dienen die in Anlage VIIa aufgeführten Zusammenhänge im Kontext weiterer Informationsquellen wie der Praxissoftware bzw. der Preis- und Verzeichnisdienste als Grundlage zur Verordnungsentscheidung.

Wenn eingewendet wird, dass indirekte Kosten bei der Wirtschaftlichkeit zu berücksichtigen sind, so ist dem entgegenzuhalten, dass der G-BA im Zusammenhang mit der Wirtschaftlichkeitsbewertung von Arzneimitteln grundsätzlich von einem Vergleich der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis sowie ggf. der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden (direkten) Kosten ausgeht. Nach 4. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO sind aufgrund der Fach- und Gebrauchsinformation bestehende regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen und die damit verbundenen Kostenunterschiede zu berücksichtigen. Eine weitergehende Kosteneffektivität unter Einbeziehung indirekter Kosten bleibt insofern regelhaft außer Betracht.

1.16 Keine Umsetzung der Regelungen zur Preisgünstigkeit in Anlage VIIa

Pfizer

Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss – über den medizinisch-therapeutischen Regelungsauftrag hinausgehend – in § 40a AM-RL weitere Regelungen zur „Preisgünstigkeit“ von biologischen Arzneimitteln trifft, müssen diese Regelungen zwangsläufig auch bei Erstellung der Anlage VIIa umgesetzt werden. Hier müssen präparatespezifische Besonderheiten (z. B. bei parenteralen Zubereitungen) berücksichtigt und in der Anlage VIIa gegenüber den Ärzten kommuniziert werden, was bislang nicht geschehen ist.

In § 40a Abs. 1 Satz 1 AM-RL ist vorgesehen, dass die behandelnden Ärzte bei Verordnung von biologischen Arzneimitteln die Patienten auf ein „**preisgünstiges**“ **Arzneimittel** einstellen sollen. Dies gilt gemäß § 40a Abs. 1 Satz 2 AM-RL auch bei einer Umstellung. Zudem wurde in § 40a Abs. 4 AM-RL angeordnet, dass diese Grundsätze auch im Verhältnis von Biosimilars untereinander gelten sollen. Insofern stellt sich für die Ärzte naturgemäß die Frage, welche Arzneimittel als „preisgünstig“ anzusehen sind.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in dieser Hinsicht richtigerweise zu verstehen gegeben, dass **nicht jeder marginale Preisunterschied** beim Apothekenabgabepreis bedeutsam sein soll (Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. August 2020, S. 4). Es wird jedoch leider nicht im Einzelnen erläutert, wann ein Preisunterschied nicht mehr als marginal anzusehen ist und der Arzt daher ein preisgünstigeres Produkt zu verordnen hat.

Diese begriffliche Unschärfe kann sich insbesondere dann bemerkbar machen, wenn ein Original oder Biosimilar **im Wettbewerb zu weiteren Importarzneimitteln** steht. Insbesondere im Verhältnis von Biosimilars zu Importen bestehen häufig deutlich geringere Preisunterschiede als im Verhältnis von Originalen zu Biosimilars. Wie groß muss hier aber der preisliche Abstand sein, damit ein Importarzneimittel als „preisgünstig“ im Sinne des § 40a Abs. 1 AM-RL gilt? Ist hier ein niedriger einstelliger prozentualer Preisunterschied ausreichend? Oder bedarf es hier – in Anlehnung an § 129 Abs. 1 Nr. 2 c) SGB V – eines bestimmten Mindestabstands?

Wir meinen: Die in § 129 Abs. 1 Nr. 2 SGB V getroffenen Regelungen zur Abgabe von preisgünstigen importierten Arzneimitteln zeigen, dass hier differenzierte preisliche Regelungen (wie z. B. Preiskorridore) sachgerecht und angemessen sind. Insofern halten wir es auch aus Gründen der Rechtssicherheit für erforderlich, dass der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der Anlage VIIa dies näher konkretisiert.

Bewertung:

Nach § 40a AM-RL sollen Arzneimittel, für die ein Rabattvertrag besteht, im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnung vorrangig verordnet werden. Ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrigt sich in diesen Fällen. Eine Prüfung der Arzneimittelkosten in Preis- und Produktverzeichnissen ist dann entsprechend nicht erforderlich. Bestehen keine Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 oder Absatz 8a, so ist eines der preisgünstigsten Fertigarzneimittel auszuwählen. Dies bedeutet nicht, dass jeweils das günstigste Fertigarzneimittel insbesondere bei lediglich marginalen Preisunterschieden im Apothekenabgabepreis zu verordnen ist. Vielmehr ist zum jeweiligen Zeitpunkt der Verordnung eines unter den preisgünstigsten Arzneimitteln auszuwählen, wobei auch berücksichtigt werden kann, ob für die Wirkstoffe beispielsweise ein Festbetrag mit Erstattungshöchstgrenze gilt. Von einer Bestimmung von Preiskorridoren sieht der G-BA ab.

Die Einwände beziehen sich nicht ausschließlich auf die zur Stellungnahme gestellte Erstfassung der Anlage VIIa, sondern betreffen auch die Regelung in § 40a AM-RL (Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln). Mit den Einwänden hierzu hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

1.17 Zweck der Anlage VIIa

AbbVie

Ebenfalls muss verdeutlicht werden, dass Anlage VIIa AM-RL nicht den Zweck hat, einen Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln zu initiieren oder zu fördern.

Es bedarf eines deutlichen Vermerks in Anlage VIIa AM-RL, dass die Voraussetzungen für den Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln exklusiv in § 40a AM-RL definiert sind und sich nicht aus Anlage VIIa AM-RL ableiten lassen. Es muss zudem verhindert werden, dass Anlage VIIa AM-RL als alleinstehendes Dokument verstanden werden kann.

BAH

Zudem ergeben sich aus der Anlage VIIa keine zusätzlichen wertvollen Informationen für die vertragsärztliche Verordnung von biologischen Arzneimitteln zu den bereits bestehenden Hinweisen aus den Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V und den auf KV-Ebenen getroffenen Arzneimittelvereinbarungen sowie zu den bezugnehmenden aktuellen Informationen der Kassenärztlichen Vereinigungen zu ebendieser.

BPI

Bereits in der Stellungnahme vom 17. März 2020 hat der BPI betont, dass die Anlage VIIa nicht erforderlich ist, denn Informationen über biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel sind sowohl in der Verordnungssoftware der Arztpraxen als auch in der

Apothekensoftware bereits enthalten. Darüber hinaus informieren die regionalen Vertragspartner der Ärzteschaft und Krankenkassen im Rahmen ihrer Steuerungsinstrumente die Ärzte unterjährig über die Wirtschaftlichkeit ihres Ordnungsverhaltens.

Hexal AG

Die Anlage VIIa soll eine Informationsgrundlage für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte bieten, eine verbindliche Aussagekraft hat sie nicht, da die grundsätzlichen Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel nach § 40a Absatz 1 bis 5 davon unberührt bleiben.

In Anlehnung an unsere Stellungnahme vom 19.03.2020 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln, vertreten wir nach wie vor den Standpunkt, dass die Anlage in dieser Form keinen Mehrwert bietet.

Novartis

Die Anlage VIIa sollte kein impliziter Hinweis auf eine Austauschbarkeit der biologischen Arzneimittel untereinander darstellen – darauf wäre mindestens hinzuweisen. Im besten Falle ist sie inhaltlich korrekt anzupassen.

Novo Nordisk

Aus Sicht von Novo Nordisk muss in der finalen Version der Anlage VIIa verdeutlicht werden, dass diese Liste keine Basis für die Austauschbarkeit der jeweils zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff aufgelisteten Produkte darstellt, sondern dass dies jeweils im Einzelfall sorgfältig vom verordnenden Arzt geprüft werden muss.

Pro Generika e.V.

Das selbstgesteckte Ziel, eine „informativische Übersicht der Zulassungszusammenhänge“ zur Verfügung zu stellen wird durch den Mangel an inhaltlichem Bezug verfehlt. Durch die gewählten Darstellungen bzw. fehlenden Informationsgehalte entsteht sowohl auf Ebene der Wirkstoffe als auch der nach Zulassungskriterien sortierten horizontalen Ebene der Gesamteindruck beliebiger Substituierbarkeit. Beide möglicherweise entstehenden Eindrücke sind jedoch nicht uneingeschränkt zutreffend und könnten bei fehlerhafter Deutung negative Auswirkungen medizinischer und haftungsrechtlicher Natur entfalten.

STADApHarm

Wir als STADApHarm sehen vorgesehene Anlage VIIa als Informationsgrundlage für Ärztinnen und Ärzte, als wenig sinnvoll und nicht zielführend an. In der jetzigen und dargestellten Form wird der Anspruch eine „informativische Übersicht der Zulassungszusammenhänge“ zur Verfügung zu stellen deutlich verfehlt. Auf dieser Basis kann den Ärztinnen und Ärzten keine adäquate Informationsgrundlage für eine Umstellung auf ein Biosimilar gewährleistet werden. Aufgrund von fehlenden Hinweisen und unklaren Darstellungen wie u.a. im oberen Teil beschrieben, kann es für die informationssuchenden Ärztinnen und Ärzte zu erheblichen Fehlinterpretationen kommen. Ebenso mahnen wir die Austauschbarkeit in der Gesamtdarstellung als mangelhaft an, diese führt zu einer deutlichen Fehlinterpretation des inhaltlichen Bezugs.

Bewertung:

Zutreffend ist, dass in der Arzneimittelversorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung generell verschiedene Instrumente zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots auf verschiedenen Ebenen ineinandergreifen und auf diese Weise

insgesamt zur Realisierung von Wirtschaftlichkeitsreserven beitragen. Diese Möglichkeiten verbieten jedoch nicht die Umsetzung über die jeweiligen von Gesetzes wegen vorgesehenen Instrumente zur Versorgungssteuerung.

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. Sie hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Verordnerin oder den Verordner auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Einbeziehung weiterer Arzneimittel einschließlich Biosimilars. Die generellen Vorgaben in Form von Hinweisen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel nach § 40a Absatz 1 bis 5 bleiben von den Angaben in der Anlage VIIa unberührt.

Siehe außerdem Bewertung zu den Einwänden 1.2, 1.5 und 1.15.

2. Einwände zum Beschlussentwurf

2.1 Fehlende Angaben zur Änderung der VerfO

Hexal AG

In den Tragenden Gründe zum Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung wird ab Seite 10 ein neuer Abschnitt der Verfahrensordnung des G-BA beschrieben. Dieser 4. Titel mit den Paragrafen § 54 - § 56 (4. Kapitel) wird im Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nicht dokumentiert. Es ist an dieser Stelle zweifelhaft, ob das aktuelle Verfahren an sich formell rechtmäßig ist.

Pro Generika e.V.

Neben der im Beschlussentwurf verfassten Anlage VIIa der AM-RL erwecken die Tragenden Gründe den Eindruck, dass beabsichtigt ist, den AM-RL die §§ 54-56 anzufügen, da diese eigens angeführt und separat begründet werden. Der Beschlussfassung fehlt jedoch jeglicher Hinweis hierzu, so dass unklar bleibt, ob versehentlich eine unvollständige Beschlussfassung versendet wurde. Zudem könnte die Nummerierung der Paragraphen irrtümlich erfolgt sein, da der § 54 der AM-RL bereits existiert („Abgrenzung zu sonstigen Produkten der Wundbehandlung“) und die neuen Paragraphen inhaltlich nicht in den adressierten Abschnitt P („Verbandmittel und sonstige Produkte zur Wundbehandlung“) der AM-RL passen. Womöglich ist eine Ersetzung des weggefallenen Abschnitts N mit Neubenennung in „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“ und einer Neubesetzung der §§ 44-46 beabsichtigt gewesen.

Sollte der G-BA stattdessen die Intention gehabt haben, an dieser Stelle seine Verfahrensordnung zu ergänzen (Kapitel 4 endet mit dem § 53), so ist dies aus den Stellungnahmeunterlagen nicht ersichtlich. Hier liegt in jedem Falle ein formaler Mangel vor, der eine substantiierte Stellungnahme erschwert.

Aufgrund dieser nicht vorab behebbaren Inkonsistenz zwischen Beschlussfassung und Tragenden Gründen bezieht die vorliegende Stellungnahme im Folgenden Aspekte der in den Tragenden Gründen aufgeführten §§ 54-56 mit ein.

Bewertung:

Nach § 91 Absatz 4 Nummer 2 SGB V bedarf die Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) der Genehmigung des Bundesministeriums für Gesundheit. Änderungen der VerfO unterliegen somit regelhaft keinem Stellungnahmeverfahren.

Die dem Stellungnahmeverfahren zugrundeliegenden Beschlussunterlagen enthalten somit formal korrekt alle vorgesehenen Änderungen, um den Stellungnahmeberechtigten die Möglichkeit zur Stellungnahme einzuräumen. Unbenommen hiervon ist die Transparenz der Vorgehensweise durch Veröffentlichung der Entscheidungsgrundlagen vorab einer sich anschließenden Änderung der Verfahrensordnung, welche nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens sind.

2.2 Fehlende Kriterien zur therapeutischen Vergleichbarkeit

AbbVie

Allerdings ist die rechtliche Herleitung, ab wann biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel als „gleichartig“ anzusehen sind, fehlerhaft. Der G-BA zieht dabei das 4. Kapitel §§ 16 ff. VerfO heran. Dies ist jedoch lediglich dafür vorgesehen, die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V zu beschreiben. Die Festbetragsregelungen sind ausschließlich zum Zweck der Preisregulierung vorgesehen, während die Regelungen zur Austauschbarkeit von Biologika hauptsächlich für die Produktsicherheit bestimmt sind. Daher dürfen die Regelungen zur Festbetragsgruppenbildung nicht verwendet werden, um in Bezug auf die Anlage VIIa AM-RL zu definieren, ab wann unterschiedlich (biotechnologisch) hergestellte Arzneimittel als derselbe Wirkstoff gelten.

Zudem lässt sich feststellen, dass die bereits existierenden Regelungen in der G-BA Verfahrensordnung zur Austauschbarkeit von wirkstoffgleichen Arzneimitteln (§§ 48 ff. VerfO) wesentlich differenzierter ausgestaltet sind, als die sich daran anschließenden neu vorgeschlagenen Regelungen in den Tragenden Gründen ab Seite 10 (§§ 54 ff. VerfO). Diese Regelungen hinsichtlich der Zulassungszusammenhänge von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln erscheinen zu kurz gegriffen und vor dem dargestellten Hintergrund sachfremd.

Des Weiteren beschreibt der G-BA in den Tragenden Gründen in Bezug auf den neu aufzunehmenden § 54 VerfO: „Die Kriterien zur Feststellung der Wirkstoffgleichheit sind deckungsgleich mit denen in 4. Kapitel § 16 VerfO“ - dies ist jedoch falsch, da § 16 VerfO dies differenzierter darstellt und, wie oben beschrieben, die Festbetragsregelungen aufgrund der unterschiedlichen Regelungszwecke, nicht für die Bestimmung von Wirkstoffgleichheit biologischer Arzneimittel herangezogen werden dürfen.

Um zu bestimmen, ab wann biologische Arzneimittel als wirkstoffgleich gelten, empfehlen wir ein gesondertes Verfahren, bei dem sich alle relevanten Interessensvertreter rechtzeitig und umfassend einbringen können. Die Gleichsetzung mit der Zulassung eines Biosimilars scheint

jedenfalls offensichtlich verfehlt. Solche weitreichenden und grundlegenden Regelungen in den Tragenden Gründen zu Anlage VIIa AM-RL neu zu bestimmen, sehen wir als kritisch.

BAH

In den Tragenden Gründen zum hier zur Stellungnahme stehenden Beschlusses werden noch ausstehenden Änderungen der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) hinsichtlich eines neuen Abschnittes 3 in Kapitel 4 dargelegt. Die dort genannten Aufgreifkriterien für die Übersicht biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel reichen nicht an die Beurteilungskriterien, die bereits in § 50 VerfO zur therapeutischen Vergleichbarkeit und in § 52 VerfO zur Nicht-Austauschbarkeit von Generika getroffen wurden. Während dort differenzierte Kriterien (etwa: Änderungen der Dosis oder in der Wirkstoffkonzentration) aufgeführt sind, werden in der vorliegenden Version des neuen § 54 VerfO keine Regelungen getroffen. Dies ist insofern widersprüchlich, da ein breiter Konsens darüber besteht, dass die Austauschbarkeit bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln ein medizinisch sensibles Thema ist und daher an sich einen weitaus größeren Regelungsbedarf aufweist als die Austauschbarkeit von Generika. Die knappe Definition zur Wirkstoffgleichheit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel ist für diesen Sachverhalt nicht ausreichend. Wie in den Tragenden Gründen dargelegt, sollen die Kriterien in § 54 VerfO deckungsgleich mit denen die in Kapitel 4 § 16 VerfO aufgeführten sein. Die Kriterien zur Festbetragsgruppenbildung sind aber wesentlich detaillierter. Dies verschärft den oben genannten Widerspruch. Es ist nicht verständlich und dem gesetzlichen Regelungsauftrag nicht entsprechend, Kriterien für preisbildende Regulierungsinstrumente (hier: Festbetrag) detailreicher zu gestalten als die Kriterien für wesentliche therapiesicherheitsrelevante Aspekte bei der Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln.

Hexal AG

Tatsächlich beschränken sich die Regelung des § 40a AM-Richtlinie sowie die nun veröffentlichte Erstfassung der Anlage VIIa darauf, die Referenzarzneimittel und die darauf bezugnehmend zugelassenen biosimilaren Arzneimittel aufzuführen. Ein weiteres Kriterium, das über die bloße bezugnehmende Zulassung hinausgeht, kommt nicht zur Anwendung. Insbesondere gibt es weder Vorgaben noch eine Prüfung dahingehend, ob eine therapeutische Vergleichbarkeit gegeben ist. Das zeigt sich auch in den für die Verfahrensordnung (4. Kapitel) vorgeschlagenen § 54. Im Wesentlichen beschränkt sich die Regelung auf das Aufgreifkriterium der bezugnehmenden Zulassung. [...]

Auffällig ist dabei, dass die Regelungen in Kapitel 4 § 54 VerfO G-BA sogar weit hinter den Beurteilungskriterien zurückbleiben, die in § 52 VerfO G-BA zur Austauschbarkeit von Generika getroffen worden sind. Während dort differenzierte Kriterien (etwa: Änderungen der Dosis oder in der Wirkstoffkonzentration) aufgeführt sind, ist in § 54 VerfO G-BA hierzu nichts geregelt. Dies ist widersprüchlich, da ein breiter Konsens darüber besteht, dass die Austauschbarkeit bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln ein medizinisch sensibles Thema ist und daher an sich einen weitaus größeren Regelungsbedarf aufweist als die Austauschbarkeit von Generika.

Daran ändert auch nichts, dass in Kapitel 4 § 54 VerfO G-BA eine knappe Definition zur Wirkstoffgleichheit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel aufgenommen werden soll. Selbst diese Kriterien bleiben in ihrem Detailgrad hinter der Definition zurück, die in Kapitel 4 § 16 VerfO G-BA zur Festbetragsgruppenbildung niedergelegt sind. Dies verschärft den oben genannten Widerspruch: es nicht ersichtlich, wie die Kriterien für preisbildende Regulierungsinstrumente (hier: Festbetrag) detailreicher sein können als die Kriterien für wesentliche sicherheitsrelevante Aspekte bei der Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln.

Pro Generika e.V.

Die dem 4. Kapitel § 16 Verfo entliehenen Kriterien zur Feststellung der Wirkstoffgleichheit entstammen der in § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V verankerten Regelung zur Zusammenfassung von Arzneimitteln in Festbetragsgruppen allein zu Zwecken der Preisbildung. Die Festbetragsregelungen implizieren an keiner Stelle eine Austauschbarkeit, so dass in diesem Kontext weiter therapierelevante Aspekte nicht betrachtet werden. Der erfolgte Rückgriff auf diese Definition im Kontext einer Austauschbarkeit von Wirkstoffen auf Patientenebene ist daher nicht adäquat.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden nehmen in Ihren Einwänden Bezug auf die Regelungen zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen und zum Substitutionsausschluss in §§ 49 ff. Verfo. Hierzu ist anzumerken, dass diese Regelungen in Bezug stehen zu der nach § 129 Absatz 1 Satz 2 bestehenden Verpflichtung zur Substitution von Arzneimitteln auf Apothekenebene. Die Substitution von Biologika durch Apotheken ist nicht Gegenstand der Regelung in § 40a AM-RL. Die Umsetzung des Regelungsauftrags zur Austauschbarkeit auf Apothekenebene wird zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

Anknüpfungspunkt für die Aufnahme und Darstellung in Anlage VIIa ist die arzneimittelrechtliche Zulassung. Den Regelungen in § 40a AM-RL zur Umstellung von Biologika liegen diese, in Anlage VIIa abgebildeten Zulassungszusammenhänge zugrunde. Die Darstellung in Anlage VIIa erfolgt sortiert nach Wirkstoffen. Hierbei wählt der G-BA Kriterien zur Feststellung der Wirkstoffgleichheit, die deckungsgleich mit denen in 4. Kapitel § 16 Verfo sind. Zu Wirkstoffgleichheit siehe weiter auch Bewertung der Einwände zu 3.4.

Zur fehlenden Berücksichtigung therapierelevanter Aspekte siehe Bewertungen zu den Einwänden 1.1 bis 1.4.

Die Einwände beziehen sich nicht ausschließlich auf die zur Stellungnahme gestellte Erstfassung der Anlage VIIa, sondern betreffen auch die Regelung in § 40a AM-RL (Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln). Mit den Einwänden hierzu hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

2.3 Stellungnahmefrist für zukünftige Änderungen der Anlage VIIa

AbbVie

In den Tragenden Gründen zum Beschluss wird in Bezug auf den neu aufzunehmenden § 55 Verfo eingebracht, dass bei zukünftigen Änderungen der Anlage VIIa AM-RL lediglich eine Stellungnahmefrist von zwei Wochen eingeräumt werden soll, statt der regulären Frist von vier Wochen. Mit Blick auf die zeitintensiven Abstimmungs- und Erstellungsprozesse von Stellungnahmen in Verbänden und Unternehmen ist hierdurch eine Verringerung bis hin zum Ausbleiben von Stellungnahmen zu befürchten. Ein sachdienlicher Diskurs mit allen relevanten Interessensvertretern zu Änderungsvorschlägen an der Anlage VIIa AM-RL ist damit in Gefahr.

Wir befürworten daher eine Beibehaltung der gängigen Frist von vier Wochen bei Änderungen an der Anlage VIIa AM-RL.

BAH

In den Tragenden Gründen zum Beschluss wird in Bezug auf den neu aufzunehmenden § 55 Verfo eingebracht, dass bei zukünftigen Änderungen der Anlage VIIa AM-RL lediglich eine

Stellungnahmefrist von zwei Wochen eingeräumt werden soll statt der für Änderungen der AM-RL im 1. Kapitel in § 10 Abs. 1 Satz 3 Verfo vorgesehenen regulären Frist von vier Wochen. Für eine fachlich fundierte Bewertung der Vorlagen sowie die erforderlichen betriebsinternen Abstimmungs- und Erstellungsprozesse von Stellungnahmen ist eine kürzere Fristsetzung mit Delegation des Prozesses auf den UA Arzneimittel rechtlich nicht vertretbar und in der Praxis nicht zielführend. Es drohen eine Verringerung des fachlichen Diskurses und eine daraus resultierende fehlende Akzeptanz der entsprechenden Beschlüsse. Dies gilt es im Interesse aller Beteiligten zu vermeiden.

DGVS / Kompetenznetz Darmerkrankungen / bng

In den tragenden Gründen zum Beschluss wird außerdem dargestellt, dass bei zukünftigen Änderungen der Anlage VIIa AM-RL lediglich eine Stellungnahmefrist von zwei Wochen eingeräumt werden soll, statt der regulären Frist von vier Wochen. Bei den zeitintensiven Abstimmungs- und Erstellungsprozessen von Stellungnahmen in Verbänden würde hierdurch eine Verringerung bis hin zum Ausbleiben von Stellungnahmen zu befürchten sein. Wir befürworten daher eine Beibehaltung der bisherigen vier Wochen Frist bei Änderungen an der Anlage VIIa AM-RL.

Bewertung:

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. Entsprechend den Bewertungen zu vorstehenden Einwänden stellt sich dieser Sachverhalt für den G-BA unverändert dar.

Insofern wird für zukünftige Anpassungen der Anlage VIIa als Frist für die Abgabe von Stellungnahmen zwei Wochen vorgesehen.

2.4 Delegation auf den Unterausschuss Arzneimittel

BPI

Da sich der G-BA also nicht auf eine reine informatorische Übersicht beschränken kann, ist auch die beabsichtigte Delegation auf den Unterausschuss Arzneimittel für die Aktualisierung der Liste mit entsprechend kürzerer Stellungnahmefrist abzulehnen.

Bewertung:

In Anlage VIIa erfolgt eine informatorische Abbildung der Zulassungszusammenhänge; eine Entscheidung über die wirkstoffbezogene Austauschbarkeit unter Berücksichtigung der Vorgaben nach § 40a AM-RL erfolgt insoweit nicht. Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen. Da es sich bei Änderungen der Anlage VIIa insoweit zwar um Richtlinienänderungen handelt und jeweils ein Stellungnahmeverfahren hinsichtlich der zutreffenden Erfassung der Tatsachengrundlagen durchzuführen ist, liegen den Änderungen keine Wertungsentscheidungen des G-BA zugrunde. Bei Änderungen der Anlage VIIa handelt es sich damit auch um delegationsfähige Entscheidungen, die den Kerngehalt von Richtlinien, Entscheidungen nach §§ 137 Absatz 3 oder 137b SGB V oder Empfehlungen nach § 137f SGB V nicht berühren. Entsprechend den

Bewertungen zu vorstehenden Einwänden stellt sich dieser Sachverhalt für den G-BA unverändert dar.

Insofern wird die Entscheidungsbefugnis zur Änderung der Anlage VIIa auf den Unterausschuss übertragen. Kann bei der Beschlussfassung keine Einstimmigkeit erreicht werden, ist gemäß § 20 Absatz 4 Satz 2 der Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Beschlussfassung durch das Plenum herbeizuführen. 1. Kapitel § 4 Absatz 2 Satz 3 VerFO bleibt unberührt.

3. Weitere Einwände

3.1 Wirtschaftlichkeit von biologischen Arzneimitteln zur parenteralen Zubereitung

Pfizer

Wie oben beschrieben, sind die Ärzte aufgrund der in § 40a Abs. 1 AM-RL enthaltenen Regelung dazu gehalten, ein preisgünstiges biologisches Arzneimittel bei der Behandlung ihrer Patienten einzusetzen. Dies gilt sowohl für die Ersteinstellung als auch für die Umstellung. Auch wenn dies nach Angabe des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht bedeutet, dass zwangsläufig immer das nach seinem Apothekenabgabepreis günstigste Fertigarzneimittel zu verordnen ist, insbesondere bei lediglich marginalen Preisunterschieden (Tragende Gründe, S. 4), bedeutet dies doch, dass die Ärzte grundsätzlich einen Preisvergleich vorzunehmen haben.

Wir halten einen solchen Preisvergleich jedoch dann für hinfällig, wenn es sich um biologische Arzneimittel handelt, die **nicht der Arzneimittelpreisbindung gemäß § 78 Abs. 3 AMG i. V. m. AMPPreisV unterliegen**, wie z. B. biologische Arzneimittel zur parenteralen Zubereitung (vgl. § 1 Abs. 3 Nr. 8 AMPPreisV). Bei diesen Arzneimitteln lässt sich ihre Preisgünstigkeit nicht anhand der Listenpreise beurteilen, weil die Hersteller an Großhändler und Apotheken Rabatte gewähren können (und regelmäßig gewähren). Welchen Preis die gesetzlichen Krankenkassen bezahlen, richtet sich vielmehr nach dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“ (**sog. Hilfstaxe**) und dessen verschiedenen Anlagen. In diesen Fällen sind die Ärzte daher von vornherein nicht imstande, die von § 40a Abs. 1 AM-RL verlangte Preisgünstigkeit zu beurteilen.

Vor diesem Hintergrund halten wir es für erforderlich, dass in der Anlage VIIa **bei allen biologischen Arzneimitteln zur parenteralen Zubereitung** ausdrücklich darauf hingewiesen wird, dass die in § 40a Abs. 1 AM-RL vorgesehene Verpflichtung zur Verordnung eines preisgünstigen Arzneimittels **keine Anwendung** findet. Wie wir noch später ausführen werden, betrifft dies unsere Präparate Ruxience[®], Trazimera[®], Zirabev[®] und Inflectra[®].

Das bei biologischen Arzneimitteln zur parenteralen Zubereitung geltende System der Hilfstaxe stellt auch die in § 40a Abs. 2 AM-RL vorgesehene Regelung infrage, wonach vorrangig solche Arzneimittel als preisgünstig gelten, für die eine Rabattvereinbarung nach § 130a Abs. 8 oder Abs. 8a SGB V besteht. Zwar entfällt aufgrund dieser Regelung die Notwendigkeit für die Ärzte, einen Preisvergleich durchzuführen. Das Problem besteht jedoch darin, dass der hinter § 40a Abs. 2 AM-RL liegende Gedanke, die Wirtschaftlichkeit werde über eine Rabattvereinbarung hergestellt, hier nicht in gleicher Weise trägt.

Der Grund ist: Auch für rabattvertragsgeregelte biologische Arzneimittel zur parenteralen Zubereitung gelten nach der Hilfstaxe die dort vorgesehenen, **teils erheblichen Abschläge**. Aufgrund der großen Unterschiede der dort geregelten Abschläge lässt sich jedoch keine regelhafte Aussage dazu treffen, dass jedes Arzneimittel mit Rabattvertrag als preisgünstig angesehen werden kann. So gilt beispielsweise nach der Hilfstaxe beim Wirkstoff Bevacizumab für das Original Avastin[®] ein **Abschlag in Höhe von 1 %**, während für das von uns vertriebene

Biosimilar Zirabev® ein **Abschlag in Höhe von 12 %** zur Anwendung kommt (vgl. Anlage 3 Teil 2 Anhang 2 der Hilfstaxe). Warum sollte angesichts dieser erheblichen Unterschiede die Annahme gerechtfertigt sein, dass jeder beliebige Rabattvertrag für Avastin® dieses Präparat im Vergleich zu Zirabev® preisgünstiger macht?

Diese Unterschiede zeigen vielmehr: Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss arzneimittelübergreifend getroffene Annahme, die Wirtschaftlichkeit werde durch entsprechende Rabattvereinbarungen hergestellt, ist zumindest für parenterale Zubereitungen **nicht haltbar**. Auch hier ist daher aus unserer Sicht in der Anlage VIIa ein entsprechender Hinweis zu treffen.

Ein weiteres Problem kommt hinzu: Für biologische Arzneimittel, die als parenterale Zubereitung in der Onkologie zur Anwendung kommen, dürfen nur **Rabattvereinbarungen nach § 130a Abs. 8a SGB V** geschlossen werden. Dies sind solche Rabattvereinbarungen, die von den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen **gemeinsam und einheitlich** geschlossen werden. Nach der bisherigen Vertragspraxis der Krankenkassen sind die allermeisten Rabattvereinbarungen in diesem Segment allerdings „Open House“-Verträge nach **§ 130a Abs. 8** SGB V. Derartige Vereinbarungen sind wegen Verstoß gegen § 130a Abs. 8a SGB V gemäß § 134 BGB, § 69 Abs. 1 Satz 3 SGB V, § 58 Abs. 1 SGB X unwirksam.

Da dieser Hintergrund den verordnenden Ärzten kaum bekannt sein wird, ist zu vermuten, dass sich die Ärzte an § 40a Abs. 2 AM-RL auch dann gebunden fühlen werden, wenn eine Rabattvereinbarung für Biologika zur parenteralen Zubereitung in der Onkologie nicht nach § 130a Abs. 8a SGB V, sondern nach § 130a Abs. 8 SGB V abgeschlossen wurde. Um derartige fehlgeleitete Steuerungseffekte zu vermeiden, ist aus unserer Sicht erforderlich, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in der Anlage VIIa einen entsprechenden Hinweis vornimmt.

Bewertung:

Rabattverträge sind neben einer wirtschaftlichen Verordnungsweise durch Vertragsärztinnen und -ärzte auf Basis des Apothekenverkaufspreises ein eigenständiges Element zur Schöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven auf Produktebene. Der G-BA ist zwar nicht in die Rabattvertragsverhandlungen eingebunden und hat keine Kenntnisse über die verhandelten Vertragsbedingungen; die Vorgaben des § 130a Absatz 8 und Absatz 8a SGB V stellen jedoch einen Bestandteil der gesetzlichen Vorgaben für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung dar und können vom G-BA in seinen Richtlinien berücksichtigt werden. Der G-BA überträgt insofern den bereits in § 129 Absatz 1 Satz 3 SGB V geregelten Vorrang von Rabattverträgen auf die wirtschaftliche Verordnungsweise von Biologika.

Krankenkassen sind ebenso wie die weiteren Systembeteiligten in der gesetzlichen Krankenversicherung an das Wirtschaftlichkeitsgebot gebunden, so dass die Annahme des G-BA, ein entsprechender Rabattvertrag realisiert diese Wirtschaftlichkeitsreserven in Bezug auf die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten, gesetzlich verankert und damit gerechtfertigt ist.

Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 und Absatz 8a mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse des Versicherten besteht, sollen dementsprechend gemäß § 40a AM-RL im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnung vorrangig verordnet werden. Ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrigt sich in diesen Fällen, da die Wirtschaftlichkeit insofern über die Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 und Absatz 8a mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten hergestellt wird. Eine Prüfung der Arzneimittelkosten in Preis- und Produktverzeichnissen ist für die Ärztin oder den Arzt dann entsprechend nicht erforderlich. Insofern führt der geregelte Vorrang von Rabattverträgen zur Verfahrensvereinfachung in der Praxis.

Auch bei den Vereinbarungen zum „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“ (sog. Hilfstaxe) und dessen verschiedenen Anlagen ist der G-BA nicht beteiligt. Wenn eingewendet wird, dass diese Besonderheit v. a. für biologische Arzneimittel zur parenteralen Zubereitung vorliegt, so ist dem entgegenzuhalten, dass gerade bei Biologika abweichend zur Systematik der Generika arzneimittelbezogen und nicht wirkstoffbezogen Abschlüsse vereinbart werden (vgl. Anlage 3 Teil 2 Anhang 2 der Hilfstaxe) und insofern bereits eine differenzierte Preisbildung erfolgt.

Mit den Einwänden hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

3.2 Fehlende therapeutische Vergleichbarkeit, keine Berücksichtigung der Kosteneffektivität (Follitropin)

Merck

Die zulassungsbedingten Zusammenhänge von Gonal-f[®], Bemfola[®] und Ovaleap[®] werden zwar richtig dargestellt, eine therapeutische Vergleichbarkeit ist dennoch aus den folgenden Gründen nicht gegeben:

Der Vorteil biotechnologischer Arzneimittel liegt darin, konstant qualitativ hochwertig und gut charakterisierbar zu sein [32]. Auf dieser Grundlage ist es überhaupt möglich, Nachfolgepräparate in unterschiedlichen Indikationen als Biosimilars von der Europäischen Kommission zuzulassen. Die Bewertung der Zulassungsbehörden basiert auf einem deutlich gestrafften Entwicklungsprogramm und, sofern bestimmte Bedingungen erfüllt sind, auf der Annahme, dass diese Präparate – obgleich nicht identisch – so doch weitgehend ähnlich zu den bereits seit Längerem eingesetzten und als sicher und wirksam eingestuftem Arzneimitteln sind. Der Begriff „Biosimilars“ spiegelt diese Einschätzung wider. Es kann daher nur von einer Ähnlichkeit ausgegangen werden und nicht von derselben Identität (gleiche Bioverfügbarkeit), wie bei chemisch synthetisierten Produkten, den Generika [32].

Die Zulassungen der beiden innerhalb der Substanz Follitropin alfa in Europa verfügbaren Biosimilars Bemfola[®] und Ovaleap[®] beruhen auf der therapeutischen Äquivalenz zum Referenzarzneimittel Gonal-f[®] hinsichtlich des in deren Zulassungsstudien definierten primären Endpunktes „Anzahl gewonnener Eizellen“ während einer assistierten Reproduktionstherapie [33,34].

32 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products, CHMP/437/04 Rev 1; https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf

33 Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Bemfola[®] (follitropin alpha), EPAR – Public assessment report

34 Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Ovaleap[®] (follitropin alpha), EPAR – Public assessment report

Die Zulassungsstudien der beiden Biosimilars konnten eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit bei der gewonnenen Anzahl an Eizellen zeigen. Die klinischen Endpunkte Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate waren für die EMA-Zulassung der beiden Biosimilars damals jedoch nicht relevant [35,36]. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA forderte dagegen für die Erteilung des bei ihr zur Zulassung eingereichten Biosimilars (Afolia®) als primären Endpunkt die klinische Schwangerschaftsrate. Die Studienergebnisse zeigten keine Nicht-Unterlegenheit des Biosimilars gegenüber Gonal-f®, weswegen das Biosimilar keine Zulassung in den USA erhielt [37].

Mittlerweile wurden in der aktuellen Leitlinie „Ovarielle Stimulation für IVF/ICSI“ der europäischen Fachgesellschaft für Reproduktionsmedizin und Embryologie (ESHRE) und im überarbeiteten Glossar des Internationalen Komitees für das Monitoring der assistierten Reproduktionstechnologie (ICMART) bestätigt, dass die wichtigsten Ergebnisse der Kinderwunschbehandlung die Lebendgeburtenrate und die kumulative Lebendgeburtenrate sind [38,39].

Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse, die die Ergebnisse der Zulassungsstudien von fünf Follitropin-alfa-haltigen Biosimilars mit insgesamt über 2.300 Behandlungszyklen und die Lebendgeburtenrate als primären Endpunkt untersuchte, zeigte eine signifikant niedrigere Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate mit den Biosimilars gegenüber Gonal-f®. So war die Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt bei Verwendung eines Biosimilars um 17%, die klinische Schwangerschaftsrate um 18% und die fortlaufende Schwangerschaftsrate um 19% niedriger. Auch die kumulative Lebendgeburtenrate und die kumulative klinische Schwangerschaftsrate waren unter den Biosimilars signifikant niedriger [40].

-
- 35 Rettenbacher et al.: A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus GONAL-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF; *Reprod BioMed Online*. 2015; 30(5):504–513
 - 36 Strowitzki et al.: Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART); *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 14:1, 7.
 - 37 Fertility Biotech AG: Phase III Study Comparing Efficacy and Safety of AFOLIA vs Gonal-f® RFF in Women (35 to 42) Undergoing IVF. U.S. National Library of Medicine; 2012 September; Report No.: NCT01687712. Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687712>
 - 38 Zegers-Hochschild et al.: The international glossary on infertility and Fertility care, 2017; *Fertil Steril*. 2017; 108:393–406
 - 39 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE): Reproductive Endocrinology Guideline Group: Ovarian Stimulation for IVF/ ICSI; <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>
 - 40 Chua et al.: Biosimilar recombinant follitropin alfa preparations versus the reference product (Gonal-F®) in couples undergoing assisted reproductive technology treatment: a systematic review and meta-analysis; *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021; 19:51

Die divergierenden klinischen Resultate lassen sich durch Unterschiede im ausgewählten Zellklon, im Herstellungsprozess und somit im Glykosylierungsmuster sowie in den biologischen Prozessen erklären [41,42,43,44,45].

Des Weiteren zeigte eine Kosteneffektivitäts-Analyse für Deutschland aus dem Jahr 2019 niedrigere Durchschnittskosten pro Lebendgeburt bei Behandlung mit Gonal-f® gegenüber einer Behandlung mit Biosimilars [46]. Dieser Punkt sollte hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit der Therapie Beachtung finden. Nach § 9 Abs. 2 Nr. 1 der Arzneimittelrichtlinie des G-BA gilt, dass in den Fällen, in denen mehrere gleichwertige Behandlungsstrategien zur Verfügung stehen, die nach Therapiekosten und Gesamtbehandlungsdauer wirtschaftlichste Alternative gewählt werden soll.

Merck sieht eine therapeutische Gleichwertigkeit als Voraussetzung für die Austauschbarkeit zwischen Original-/Referenzarzneimittel und Biosimilars beim Wirkstoff Follitropin alfa somit als nicht gegeben an und schlägt daher folgende Änderung des Beschlusses vor:

In der tabellarischen Übersicht des Beschlusses in den Spalten „Original-/Referenzarzneimittel“ sowie „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel [...]“:

Streichung der Präparate GONAL-f (Follitropin alfa), Bemfola (Follitropin alfa), Ovaleap (Follitropin alfa)

Bewertung:

Die Stellungnehmerin weist mit Bezug auf den Wirkstoff Follitropin darauf hin, dass bei Betrachtung der Wirtschaftlichkeit auch die Kosteneffektivität zu berücksichtigen sei.

Dem ist zu entgegnen, dass die europäische Zulassungsbehörde EMA für die Follitropin alfa-haltigen Biosimilars Ovaleap und Bemfola im jeweiligen Zulassungsverfahren zu dem Ergebnis gekommen ist, dass diese mit GONAL-f jeweils ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweisen [33,34]. Die Stellungnehmerin zitiert die Kosteneffektivitätsstudie von Xue et al. [46], in der die Kosten in Bezug auf Lebendgeburten betrachtet werden; allerdings führen die Autoren in der Diskussion selbst aus, dass in den zwei einbezogenen Studien Lebendgeburten als sekundärer Endpunkt erfasst wurden und dass sie nicht ausreichend gepowert waren, um Unterschiede bei Lebendgeburten zu zeigen. Inwiefern das Zusammenfassen der einbezogenen Studien methodisch adäquat ist, wird durch

41 Orvieto R, Seifer DB.: Biosimilar FSH preparations - are they identical twins or just siblings?; *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14:32

42 Santi D, Simoni M.: Biosimilar recombinant follicle stimulating hormones in infertility treatment; *Expert Opin Biol Ther.* 2014; 14(10):1399–1409

43 Mastrangeli et al.: In-vivo biological activity and glycosylation analysis of a biosimilar re-combinant human follicle-stimulating hormone product (Bemfola®) compared with its reference medicinal product (GONAL-f®); *PlosOne.* 2017; 12(9):e0184139

44 Fachinformation GONAL-f® (Follitropin alfa), Stand Dezember 2019

45 Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Bemfola® (follitropin alpha) EU Summary of Product Characteristics

46 Xue W, et al.: A cost-effectiveness evaluation of the originator follitropin alpha compared to the biosimilars for assisted reproduction in Germany; *International Journal of Women's Health* 2019;11 319–331

die Autoren nicht dargelegt. Unabhängig davon geht der G-BA im Zusammenhang mit der Wirtschaftlichkeitsbewertung von Arzneimitteln grundsätzlich von einem Vergleich der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis, sowie ggf. die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden (direkten) Kosten aus. Nach 4. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO sind aufgrund der Fach- und Gebrauchsinformation bestehende regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen und die damit verbundenen Kostenunterschiede zu berücksichtigen. Eine weitergehende Kosteneffektivität unter Einbeziehung indirekter Kosten, wie sie die Studie Xue et al. untersucht, bleiben insofern regelhaft außer Betracht.

Die Stellungnehmerin führt zudem aus, dass es Unterschiede bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilars gebe, die dagegen sprächen das Referenzarzneimittel GONAL-f (Follitropin alfa) und die Biosimilars Bemfola (Follitropin alfa) und Ovaleap (Follitropin alfa) in Anlage VIIa aufzuführen, da die Schwangerschafts- und (kumulative) Lebendgeburtenrate unter den Biosimilars geringer sei als unter dem Referenzarzneimittel. Mit diesem Einwand hat sich der G-BA bereits im Zuge der Ergänzung von § 40a in der Arzneimittel-Richtlinie befasst. In der aktuellen Stellungnahme legt die Stellungnehmerin die der Zulassung der Biosimilars zugrunde liegenden Studien Rettenbacher [35] und Strowitzki [36] vor. In diesen Studien wurde, wie von der Stellungnehmerin dargelegt, jeweils die Nicht-Unterlegenheit der Biosimilars gegenüber GONAL-f hinsichtlich der gewonnenen Anzahl an Eizellen nachgewiesen.

Zudem wird die Metaanalyse Chua [40] dem G-BA erstmalig vorgelegt. In der Metaanalyse erfolgt die Zusammenfassung der Ergebnisse von Studien, in denen unterschiedliche Biosimilars mit GONAL-f verglichen werden. Die darin vorgenommenen Analysen zu den Biosimilars Primapur und Follitrope bleiben unberücksichtigt, da die beiden Arzneimittel nicht für den deutschen Markt zugelassen und insofern auch nicht Gegenstand der Anlage VIIa sind; zum Aufbau der Anlage VIIa siehe auch Bewertung zu Einwand 1.7. Die Metaanalyse über alle einbezogenen Biosimilars hinweg wird insofern nicht durch den G-BA berücksichtigt.

Zu dem Biosimilar Ovaleap wurde von den Autoren der Metaanalyse Chua [40] eine Studie identifiziert, in der Ovaleap mit GONAL-f verglichen wurde; dabei handelt es sich um die der Biosimilar-Zulassung durch die EMA zugrunde liegende Studie Strowitzki [36,47]. In dem in der Publikation Chua [40] untersuchten primären Endpunkt Lebendgeburt bestehen bei der Studie Strowitzki [36] keine signifikanten Unterschiede zwischen Ovaleap und GONAL-f. Bei den sekundären Endpunkten besteht gemäß der Analyse der Autoren ein signifikanter Unterschied nur bei der Dauer der ovariellen Stimulation (9,3 vs 9,7 Tage), der allerdings als nicht klinisch relevant anzusehen ist. In der Studie Strowitzki [36] selbst bestehen bei den Schwangerschaftsraten teils große Unterschiede zwischen den verschiedenen Studienländern (mit Ovaleap 20,4 % in Polen vs 35,9 % in Ungarn, mit Gonal-f 16,7 % in Belgien + Deutschland vs 44,7 % in Ungarn). Die Beeinflussbarkeit der Schwangerschaftsraten durch zahlreiche Faktoren wie unterschiedliche Gesetzgebungen, Praktiken und Empfehlungen wird

47 Strowitzki T, Kuczynski W, Mueller A, Bias P. Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 openlabel follow-up to Main study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14:31.

entsprechend auch in der Auswertung der Studie Strowitzki [36] diskutiert. Verlässliche Rückschlüsse für die Patientenrelevanz können hieraus allerdings nicht abgeleitet werden.

Zu dem Biosimilar Bemfola wurden von den Autoren der Metaanalyse Chua [40] zwei Studien identifiziert, in denen Bemfola mit GONAL-f verglichen wurde; darunter die der Biosimilar-Zulassung durch die EMA zugrunde liegende Studie Rettenbacher [35] und eine bislang unveröffentlichte Studie [37]. In dem in der Publikation Chua [40] untersuchten primären Endpunkt Lebendgeburt bestehen in den einzelnen Studien ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Bemfola und GONAL-f. In der metaanalytischen Auswertung wird jedoch ein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt Lebendgeburt zugunsten von Gonal-f festgestellt. Dieser signifikante Unterschied besteht allerdings nicht mehr, wenn in der Sensitivitätsanalyse die unveröffentlichte Studie [37] ausgeschlossen wird. Denn bezüglich der Risk of Bias-Analyse kommen die Autoren der Metaanalyse Chua [40] bei der unveröffentlichten Studie [37] zum Ergebnis, dass die Evidenz für die Endpunkte als „moderate“ einzustufen sei, da keine Angaben zur verdeckten Zuteilung (Allocation Concealment) sowie der Randomisierungsmethode vorliegen. Zudem fehlen – vermutlich auch aufgrund der (bislang) nicht erfolgten Publikation – weitere Angaben wie die Power-Analyse, das verwendete GnRH-Protokoll und die Kriterien für die hCG-Gabe (s. Supplement zur Studie [48]). Die Studie Rettenbacher [35] und die bislang unveröffentlichte Studie [37] unterscheiden sich unter anderem auch hinsichtlich ihrer Ein- und Ausschlusskriterien. Auch für die sekundären Endpunkte Klinische Schwangerschaft, Dauer der ovariellen Stimulation, relatives Risiko für Lebendgeburt und für kumulative klinische Schwangerschaft wird in der metaanalytischen Auswertung ein signifikanter Unterschied festgestellt. Hier wird von den Autoren allerdings keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Da jedoch nur zwei Studien in die Metaanalyse Chua [40] einbezogen wurden, bleibt nach Ausschluss der unveröffentlichten Studie [37] nur die Studie Rettenbacher [35] übrig; in der Auswertung der Metaanalyse Chua [40] wird ein signifikanter Unterschied nur für den nicht patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtzahl Dosen Gonadotropin“ dargestellt.

In den Studien Rettenbacher [35] und Strowitzki [36] wurden Lebendgeburten jeweils nur als sekundärer Endpunkt erfasst und diese waren überdies jeweils nicht ausreichend gepowert, um Unterschiede bei Lebendgeburten zeigen zu können. Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Metaanalyse Chua [40] zu den Endpunkten Lebendgeburten und Schwangerschaftsrate unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten nicht ausreichend, um klinisch relevante Unterschiede zwischen Bemfola und Ovaleap und GONAL-f sicher ableiten zu können.

Relevante und methodisch adäquat nachgewiesene Unterschiede bezüglich patientenrelevanter Endpunkte würden einer therapeutischen Vergleichbarkeit entgegenstehen und daher durch eine entsprechende Regelung des G-BA vom Umstellungsgebot wirkstoffbezogen ausgenommen. Diese wurden jedoch von der Stellungnehmerin nicht vorgetragen.

Zudem legt die Stellungnehmerin ein konsensbasiertes Glossar (Zegers-Hochschild [38]), eine Leitlinie (ESHRE [39]), ein Editorial (Orvieto [41]), einen unsystematischen Review (Santi [42]) und die Publikation zu einer in vivo-Untersuchung (Mastrangeli [43]) vor. Klinisch relevante Unterschiede zwischen Bemfola und Ovaleap und GONAL-f lassen sich auch hieraus nicht ableiten.

Mit den Einwänden hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

3.3 Unterschiedliche Proteinstruktur von Biosimilar und Referenzarzneimittel (Epoetin, Etanercept)

Hexal AG

Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass zwischen Biosimilars mit Zulassung auf dasselbe Referenzarzneimittel die therapeutische Vergleichbarkeit nicht vollumfänglich gegeben ist. Als Beispiel soll hier der Wirkstoff Epoetin genannt sein. Das Original-/Referenzarzneimittel ERYPO enthält die Proteinvariante Epoetin alfa [49]. Als Biosimilars zugelassen sind die Produkte ABSEAMED, BINOCRIT, EPOETIN ALFA HEXAL, RETACRIT und SILAPO. Die Biosimilars unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der enthaltenen Proteinvariante. ABSEAMED, BINOCRIT und EPOETIN ALFA HEXAL enthalten die Proteinvariante Epoetin alfa [50,51,52], während RETACRIT und SILAPO die Proteinvariante Epoetin zeta [53,54] enthalten. Weitere Unterschiede betreffen u.a. das Volumen der Injektionslösung und die Konzentration I.E. pro ml. Durch diesen Unterschied kann bei einem Produktwechsel in der Praxis die Anwendungssicherheit gefährdet sein.

Pfizer

So ist vollkommen unbekannt, welche Konsequenzen die bestehenden und nachweislichen Unterschiede der Aminosäuresequenz bei Benepali® und Erelzi® untereinander und vom Originatorprodukt Enbrel® auf eine Mehrfachumstellung von Patienten haben:

Im EPAR von Benepali® wird in Kapitel 2.2.3 beschrieben, dass die N-terminale Aminosäuresequenz von Benepali® und Enbrel® identisch sind. Die C-terminalen Aminosäuresequenzen von Benepali® und Enbrel® sind jedoch unterschiedlich (Benepali®

49 Fachinformation ERYPO® FS. Abschnitt 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung. Stand September 2019.

50 Fachinformation Abseamed® Abschnitt 2. Stand September 2019.

51 Fachinformation Binocrit® Abschnitt 2. Stand September 2019.

52 Fachinformation Epoetin Alfa Hexal® Abschnitt 2. Stand September 2019.

53 Fachinformation Retacrit™ Injektionslösung in Fertigspritze. Abschnitt 2. Stand März 2021.

54 Fachinformation SILAPO® Abschnitt 2. Stand November 2020.

enthält einen höheren Anteil einer Variante, deren C-terminales Lysin abgespalten ist; S. 16 Abs. 3 im EPAR) [55].

Ein Vergleich der terminalen Sequenzen von Enbrel® und Erelzi® zeigt Unterschiede sowohl am N-Terminus als auch am C-Terminus. Es wurden Varianten der N-terminalen Sequenz (TNF-alpha-Bindungsdomäne) identifiziert, in denen die N-terminalen Aminosäuren Leucin oder Leucin-Prolin fehlen (S. 19 und S. 20 des EPAR) [56]. Der C-Terminus enthält, wie bei Benepali®, eine Variante, deren C-terminales Lysin abgespalten ist (siehe S. 20 und S. 76 Abs. 2 des EPAR) [56].

Es steht zwar nicht fest, ob die Varianten der terminalen Aminosäuresequenzen pharmakologische oder klinische Eigenschaften der Arzneimittel in bestimmten oder in allen Anwendungsgebieten beeinflussen (oder nicht). Eben diese bestehende Unsicherheit müsste jedoch in der Anlage VIIa deutlich zum Ausdruck kommen, um eine medizinisch-wissenschaftliche Entscheidung der Ärzte zu ermöglichen. [...]

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

Bewertung:

Ein Stellungnehmer spricht sich gegen eine Umstellung zwischen unterschiedlichen Biosimilars, die bezugnehmend auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind, aus und stellt zur Begründung die Unterschiede zwischen den Wirkstoffen Epoetin alfa und Epoetin zeta dar. Bei Epoetin alfa und Epoetin zeta handelt es sich um Glykoproteine, die sich hinsichtlich ihrer Glykosylierung unterscheiden. Dem Einwand kann insoweit gefolgt werden, dass die Zulassungsbehörde hier eine Zulassung eines Biosimilars mit Referenzierung auf ein Arzneimittel mit abweichender Bezeichnung der Proteinvariante erteilt hat. Dies führt zu der Konstellation, dass sowohl ein Epoetin alfa-haltiges Biosimilar als auch ein Epoetin zeta-haltiges Biosimilar mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Epoetin alfa zugelassen sind. Für Arzneimittel sowohl mit dem Wirkstoff Epoetin alfa und Epoetin zeta hat die Zulassungsbehörde festgestellt, dass sie ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweisen wie das Epoetin alfa-haltige Referenzarzneimittel. Gemäß

55 Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Benepali: EPAR – Public assessment report.

56 Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Erelzi: EPAR – Public assessment report.

aktueller Fachinformationen [49-54] bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der Dosierung von Epoetin alfa- und Epoetin zeta-haltigen Arzneimitteln. Dem Einwand wird nicht gefolgt. Aufgrund der durch die Zulassung festgestellten Vergleichbarkeit ist auch eine Umstellung zwischen Epoetin alfa- und Epoetin zeta-haltigen Arzneimitteln sachgerecht.

Eine Stellungnehmerin führt zu dem Wirkstoff Etanercept aus, es bestünden gemäß dem EPAR zu Benepali [55] Unterschiede zwischen Enbrel und Benepali hinsichtlich des Vorliegens einer Proteinvariante (Lys Variante) am C-Terminus. Außerdem wird ausgeführt, dass der Vergleich der terminalen Sequenzen von Enbrel und Erelzi Unterschiede sowohl am N-Terminus als auch am C-Terminus zeige. Im Sinne der Anlage VIIa handelt es sich jeweils um denselben Wirkstoff, wenn dieser dieselbe Aminosäuresequenz aufweist. 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. Im EPAR von Benepali wird beschrieben, dass die Primärstruktur der Wirkstoffe identisch ist (S. 15., 7. Absatz: *The results show that the amino acid sequence of Benepali is identical to that of EU Enbrel.*).

Im EPAR zu Erelzi [56] sind die in der Stellungnahme vorgebrachten Unterschiede zwar dargestellt, jedoch wird auch hier beschrieben, dass die Primärstruktur identisch ist (S. 19, Tabelle 2: *Identical primary sequence (Identity of the primary sequence was confirmed between Erelzi and US-licensed Enbrel only. This is considered justified since the primary sequence is unique for etanercept and was shown to be identical to the primary sequence presented in literature (Osslund T. D. et al 2007)).* Damit liegt im Sinne der Anlage VIIa in beiden Arzneimitteln derselbe Wirkstoff vor. Die EMA kommt ebenfalls in beiden EPAR zu dem Schluss, dass keine Aspekte vorliegen, die der Zulassung von Benepali sowie Erelzi als Biosimilar von Enbrel entgegenstehen.

Die Stellungnehmerin führt aus, dass zwar nicht feststehe, ob Varianten der terminalen Aminosäuresequenzen pharmakologische oder klinische Eigenschaften der Arzneimittel beeinflussen, aber dass diese Unsicherheit jedoch in der Anlage VIIa deutlich zum Ausdruck kommen müsse, um eine medizinisch-wissenschaftliche Entscheidung der Ärzte zu ermöglichen. Es wird darüber hinaus vorgetragen, dass geringfügige Unterschiede in den Sekundär- und Tertiärstrukturen bei Biosimilars trotz identischer Primärstruktur Auswirkungen auf die pharmazeutische Qualität und damit auf Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel hätten. Aufgrund der Bedingungen von Zulassungsstudien der Biosimilars sei zudem keine absolute Sicherheit der Vergleichbarkeit von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit gegeben. Therapierelevante Unterschiede könnten trotz des Vorliegens der arzneimittelrechtlichen Zulassung bestehen. Der G-BA folgt diesem Einwand nicht. Nach § 40a Absatz 4 kann eine Umstellung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander auch dann erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Einerseits soll die ärztliche Auswahl der Arzneimittel bei der Verordnung von Arzneimitteln generell wie auch bezogen auf die Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nicht eingeschränkt werden. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist darüber hinaus davon auszugehen, dass mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist. Nach der Zulassung kann es auch innerhalb eines Arzneimittels zu Änderungen kommen (Mikroheterogenität durch z. B. Änderungen in der Herstellung wie Wechsel der Zelllinie für die Produktion), die jeweils durch die zuständige Zulassungsbehörde geprüft und freigegeben werden. Grundlage für die Umstellung zwischen Biosimilars untereinander und zu ihren Referenzarzneimitteln sind im Wesentlichen die Bewertungen der

zuständigen Zulassungsbehörden, wonach für die Zulassung eines Biosimilars dieses ein jeweils vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Verhältnis zum Referenzarzneimittel aufweisen muss. Siehe auch Bewertung zu den Einwänden 1.2 und 1.4. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Umstellung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

Konkrete Untersuchungen, welche einer therapeutischen Vergleichbarkeit aufgrund des regulatorischen Zusammenhangs entgegenstehen und eine Ausnahme vom Umstellungsgebot rechtfertigen, werden nicht vorgelegt. Dem Einwand wird insoweit nicht gefolgt.

Die Einwände beziehen sich nicht ausschließlich auf die zur Stellungnahme gestellte Erstfassung der Anlage VIIa, sondern betreffen auch die Regelung in § 40a AM-RL (Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln). Mit den Einwänden hierzu hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>).

3.4 Fehlende Legaldefinition für Wirkstoffgleichheit

Novo Nordisk

§ 129 SGB V sieht vor, dass eine Austausch- und Auswahlverpflichtung der Apotheker nur für solche Arzneimittel gelten soll, zu denen es ein „wirkstoffgleiches Arzneimittel“ gibt.

Der Begriff der Wirkstoffgleichheit wird weder in § 129 SGB V noch an anderer Stelle im SGB V gesetzlich definiert. Wirkstoffgleichheit ist als chemische Identität gemäß § 24b Abs. 2 AMG zu verstehen, also nur Bioidenticals (siehe auch BSG, Urteil vom 20. Dezember 2018, Az.: B 3 KR 11/17 R, Rn. 36, zitiert nach juris).

§ 24b Abs. 2 AMG: Die Zulassung als Generikum nach Absatz 1 erfordert, dass das betreffende Arzneimittel die gleiche Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art und Menge und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und die Bioäquivalenz durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde.

Diese Kriterien treffen nicht auf Semaglutid (Ozempic®/Rybelsus®) zu, was aus Sicht von Novo Nordisk in der Anlage VIIa hervorgehoben werden sollte.

Bewertung:

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 biotechnologisch hergestellten 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. In Anlage VIIa werden für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen es mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG oder mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, die Zulassungszusammenhänge informativ abgebildet.

Bei den Wirkstoffen in biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln handelt es sich im Sinne der Anlage VIIa 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 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)). Damit wird der Begriff des Biosimilars bzw. der Wirkstoffgleichheit – auch in Anbetracht der Tatsache, dass keine Legaldefinition existiert – bereichsspezifisch konkretisiert.

Die Arzneimittel Ozempic und Rybelsus werden als Originalarzneimittel mit dem Wirkstoff Semaglutid in zwei getrennten Zeilen in Spalte 2 der Tabelle in Anlage VIIa aufgeführt. Durch die vom G-BA vorgesehene Ergänzung einer Angabe zur Applikation in einem Klammerzusatz (siehe hierzu auch Bewertung der Einwände 1.4) wird des Weiteren klargestellt, dass es sich um jeweils unabhängig voneinander zugelassene Arzneimittel – die subkutan bzw. oral appliziert werden – handelt.

3.5 Fehlende Langzeitdaten für die Anwendung von Biosimilars

Pfizer

Mit der Zulassung eines Biosimilars durch die Zulassungsbehörde werden die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Wirkstoffs im Vergleich zum Originatorprodukt überprüft. Gleichzeitig ist die Datenlage zur Sicherheit der Biosimilars durch die natürlicherweise limitierte Anzahl an Zulassungsstudien und klinischer Erfahrung begrenzt. Dies wird auch von Seiten der EMA, trotz Attestierung einer vergleichbaren Sicherheit, anerkannt und spiegelt sich in den Auflagen zur Beobachtung, Etablierung eines Risiko-Management-Plans und dem Nachreichen weiterer Daten nach erfolgter Zulassung wider. Hintergrund ist, dass die Datenlage zur Sicherheit für seltene sowie zeitlich bedingte Nebenwirkungen nicht in den Zulassungsstudien abgebildet werden kann.

Dementsprechend besteht zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein relevanter Unterschied zwischen den Biosimilars und dem Referenzprodukt, der in der klinischen Praxis von Relevanz ist. Enbrel® als Originatorprodukt wird seit über 20 Jahren eingesetzt und wurde in über 530 klinischen Studien untersucht. Diese fundierte Erfahrung wird durch kontinuierliche 10-Jahres-Sicherheitsdaten gestützt. Aus diesen Daten geht ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil hervor, worauf sich der Patient und der behandelnde Arzt verlassen können. Demgegenüber stehen die begrenzten Sicherheitsdaten aus den Zulassungsstudien für Erelzi® mit einem Zeitraum von lediglich 52 Wochen [56] und für Benepali® mit einem Zeitraum von bis zu 2 Jahren [55].

Betrachtet man die im EPAR vorgelegten Sicherheitsdaten von Erelzi®, sticht hervor, dass folgende Sicherheitsereignisse im Vergleich zu Enbrel® erhöht waren: Neoplasien (6 Fälle unter Erelzi®, 1 Fall unter Enbrel®), Pilzinfektionen (4 Fälle unter Erelzi®, 0 Fälle unter Enbrel®) – Sicherheitsereignisse, die zum einen auf die immunsuppressive Natur zurückzuführen sind, zum anderen aber auch zeitlich sensitiv sind und in Langzeitsicherheitsdaten erfasst werden müssen, um diese Unterschiede besser zu charakterisieren. Numerisch war in den vorgelegten Daten des EPARs von Benepali® die Rate an Malignomen erhöht im Vergleich zu Enbrel®. Auch die erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen im Bereich hepatobiliäre Erkrankungen (17 Fälle unter Benepali® bei 0 Ereignissen unter Enbrel®) bestärkt die Auffassung, dass es, um eine Signifikanz dieser Ereignisse und die damit verbundenen Bedenken auszuräumen, der Erhebung von Langzeitdaten bedarf, die erst in den nächsten Jahren durch Daten aus Registern sowie ggf. Langzeitverlängerungsstudien vorgelegt werden können. Gerade aufgrund der unterschiedlichen Aminosäuresequenzen können Langzeitsicherheitsdaten des Originators nicht für die Biosimilars extrapoliert werden.

Vor dem Hintergrund dieser Unklarheiten in Bezug auf die Langzeitsicherheit und seltene unerwünschte Ereignisse kann von einer regelhaften Vergleichbarkeit der Biosimilars zu dem Originatorprodukt nicht ausgegangen werden, was auch in der Anlage VIIa zum Ausdruck kommen muss.

Das Fehlen von Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars in unterschiedlichen Patientenpopulationen spiegelt sich auch in der Praxis wider, wo Originatorprodukt und Biosimilars unterschiedlich eingesetzt werden. Nach einer Publikation von Strangfeld et al. von Daten aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT auf dem European-League-Against-Rheumatism (EULAR)-Kongress 2018 zeigt sich, dass Enbrel® häufiger bei Patienten mit mehr relevanten Komorbiditäten eingesetzt wird [57].

Bewertung:

Die Stellungnehmerin hebt in ihrem Einwand Unterschiede in Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Enbrel und Erelzi hervor. Bei Betrachtung der im EPAR zu Erelzi [56] vergleichend dargestellten Daten zur klinischen Sicherheit von Erelzi und Enbrel kommt die EMA zu dem Ergebnis, dass diese quantitativ und qualitativ vergleichbar sind. Zudem wird auf Unterschiede der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Enbrel und Benepali hingewiesen. In Hinblick auf die Rate an Malignomen führt die EMA aus, dass der aufgetretene Unterschied nicht signifikant ist. Den beschriebenen Unterschied in Bezug auf die hepatobiliären Ereignisse führt die EMA auf eine ungleiche Verteilung biliärer Risikofaktoren in den Studienarmen zurück (EPAR S. 60 [55]). Sowohl Erelzi als auch Benepali wurden als im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG durch die EMA zugelassen.

Bei der vorgelegten Publikation von Strangfeld et al. [57] handelt es sich um einen Kongressabstract zu einer Studie, in der anhand von Registerdaten die „Beibehaltungsrate“ einer Therapie mit Enbrel und der mit einem Biosimilar anhand der Auswertung von Registerdaten untersucht wurde. Daraus, dass Enbrel häufiger als ein Biosimilar bei Patienten mit drei oder mehr Komorbiditäten eingesetzt wird, ergibt sich kein therapeutischer Unterschied.

Zu den unterschiedlichen Aminosäuresequenzen siehe Bewertung zu Einwand 3.3.

3.6 Versorgung mit Biologika

BAH

Biologika haben sich in den letzten Jahren in der Therapie chronischer und schwerwiegender Erkrankungen etabliert und erfolgreich bewährt. Sie weisen ein enormes Entwicklungspotential auf. Mit Sorge betrachtet der BAH allerdings die Entwicklungen, deren negativen Folgen heute den Generika-Markt beherrschen, und folglich auch die Anpassungen der Arzneimittel-Richtlinie bezüglich der Verordnung von biologischen Arzneimitteln und die Ersterfassung der Anlage VIIa. Die letztlich angestrebte automatische Substitution von Biologika, schränkt die Therapiefreiheit des Arztes ein und gefährdet perspektivisch die Versorgungssicherheit bei Biopharmazeutika. Zudem ist zu vermeiden, dass infolge sozialrechtlicher Regulierungen Produktionsstätten für Biologika und damit das wissenschaftliche und technische Know-how aus Europa abwandern. Maßnahmen zum Erhalt

57 Strangfeld et al.: Retention rates for etanercept: comparing the original with a biosimilar; Ann Rheum Dis (77), p. 315, 2018

von Erforschung und Produktion gewährleisten eine weiterhin sichere Patientenversorgung mit hochwirksamen Arzneimitteln.

BPI

Wie bereits in der Stellungnahme des BPI vom 17. März 2020 ausgeführt, sollte Patientinnen und Patienten grundsätzlich die wirksamste verfügbare Therapie zur Verfügung gestellt werden. Patientensicherheit muss dabei im Vordergrund stehen. Es ist daher unabdingbar, dass Arzt und Patient Therapieentscheidungen im Hinblick auf eine Ein- bzw. Umstellung auf ein biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel) gemeinsam treffen.

Bristol-Myers Squibb

Darüber hinaus stellt eine Umstellung aus wirtschaftlichen, nicht-medizinischen Gründen eine mögliche Verunsicherung der Patient:innen dar, die sich negativ auf die Adhärenz auswirken und im weiteren Verlauf den Therapieerfolg maßgeblich behindern könnte. Multiple Therapiewechsel sollten aus Sicht von Bristol Myers Squibb daher nur aus medizinischer Notwendigkeit durchgeführt werden, um den bestmöglichen Therapieerfolg gewährleisten zu können. Umstellungen aus wirtschaftlichen Gründen sollten allenfalls eine Ausnahme darstellen. Eine automatische Substitution in der Apotheke lehnt Bristol Myers Squibb ab.

Medice

Wir möchten an dieser Stelle noch einmal darauf hinweisen, dass wir an den Bedenken festhalten, die wir bereits in unserer Stellungnahme vom 18. März 2020 (Neufassung des § 40a AM-RL) adressiert hatten. Die Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar kann auch beim selben Referenzarzneimittel medizinisch kritisch sein und die Patientensicherheit gefährden. U.a. hatten wir darauf hingewiesen, dass Epoetin zeta höhere Dosierungen erfordert als Epoetin alfa. Diesem Einwand wurde nicht gefolgt. Die Umstellung zwischen Epoetin alfa- und Epoetin zeta-haltigen Arzneimitteln wird vom G-BA aufgrund der durch die Zulassung festgestellten Vergleichbarkeit als sachgerecht beurteilt. Die Vergleichbarkeit ist Grundlage für die Zulassung, dennoch gibt es Unterschiede, die durchaus therapie relevant sein können. So weist auch die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. in ihrer GSP-Leitlinie auf folgendes hin: *„Trotz der großen Ähnlichkeit, die ja auch die Basis für die Zulassung bildet, unterscheiden sich Biologicals (Biosimilars) untereinander und im Vergleich zur Referenzarznei nicht nur chemisch und physikochemisch. Sie können auch leichte Unterschiede in der aktiven Dosis enthalten, was eine bestehende Therapie stören könnte. Da ein Therapieerfolg bzw. ein Therapieversagen bei dieser Stoffklasse nur aufwändig und nur in längeren Abständen überprüft werden kann, müssen sich die Betroffenen bestmöglich auf ihre Therapie verlassen können. Da ein Präparatwechsel zu einer erheblichen Verschlechterung des Gesundheitszustands führen kann, sollte im Rahmen einer Dauertherapie dringend von*

einem Austausch abgesehen werden. [...] Keinerlei pharmazeutische Bedenken bestehen hinsichtlich der Austauschbarkeit bei Bioidenticals [...].“ [58]

MSD

Zudem sollte durch ausdrücklichen Hinweis das Fehlverständnis ausgeschlossen werden, dass die in der Anlage VIIa aufgeführten Arzneimittel ohne klare ärztliche Anordnung in der Apotheke substituierbar seien.

Novartis

Als Hinweis für eine automatische äquivalente Umstellung der Therapie eines Patienten und damit Austausch der Therapie und -form ist die Anlage VIIa als „deklaratorische Liste“ – wie oben dargestellt – ungeeignet und trägt nicht zu einer Erhöhung der Sicherheit in der Arzneimittelversorgung bei, wie im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) ursprünglich auch verfolgt.

Diese Übersicht über die Existenz von Biologika und im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln – und damit Hinweis im Sinne des § 40a zur Umstellung einer Therapie aus wirtschaftlichen Gründen an den verordnenden Arzt – ist in dieser deskriptiven, oberflächlichen Form nicht im Sinne einer sicheren Versorgung.

Abgesehen davon, dass die Wirtschaftlichkeit einer Biologika-Verordnung auch über andere Arzneimittel und bestehende Regulierungsmaßnahmen, wie beispielsweise Arzneimittelvereinbarungen oder Vereinbarungen nach § 130a bereits weitläufig hergestellt und hinreichend ausgeführt wird, sollte die Umstellung aus rein medizinischen Gründen in der Verantwortung des Arztes aufgrund medizinischer Kriterien und anderer vorhandener Informationsgrundlagen liegen.

PPTA

Bei der Verordnung von biologischen Arzneimitteln sollte grundsätzlich darauf geachtet werden, dass jedem Patienten die individuell für ihn wirksamste und verträglichste Therapie zur Verfügung steht. Therapieentscheidungen müssen zuvorderst an medizinischen Kriterien ausgerichtet sein und sollten immer gemeinsam von Arzt und Patient im Einvernehmen getroffen werden. Dies sollte insbesondere dann gelten, wenn es um die Ein- bzw. Umstellung auf ein biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel) geht. Die Therapiefreiheit des Arztes darf dabei im Rahmen der wirtschaftlichen Verordnung nicht ausgehöhlt werden. Für die bestmögliche Versorgung eines individuellen Patienten darf die Auswahl der zu verordnenden biologischen Arzneimittel nicht eingeschränkt werden – die individuelle Therapiesicherheit und -wirksamkeit müssen im Vordergrund stehen.

Pro Generika e.V.

Die ärztlich vorgenommene Ein- und Umstellung auf Biosimilars kommt für einen großen Teil der versorgten Patientinnen und Patienten in Frage und trägt bereits jetzt bedeutsam für eine kostengünstigere Versorgung mit biologischen Arzneimitteln bei.

Maßgebliche Voraussetzung dafür, dass Biosimilars diesen Beitrag zur Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung weiter erhöhen können ist die Deckung ärztlichen und patientenseitigen Informationsbedarfes.

Ein offener Umgang mit den Grenzen der Austauschbarkeit steht diesem Ziel nicht im Wege, sondern ist vielmehr Basis für Vertrauen in die Möglichkeiten, die durch den Einsatz von Biosimilars eröffnet werden. Um dieses Vertrauen nicht zu gefährden, sollte jeglicher Eindruck vermieden werden, dass eine Umstellung auf ein Biosimilar beliebig oft, mit beliebigen Produkten und durch beliebige Beteiligte der Versorgung vorgenommen werden kann.

Bereits im G-BA-Beschluss vom 20.8.2020 haben wir vermisst, dass die Verordnungssicherheit durch die explizite Benennung möglicher Gründe, die abhängig von der konkreten Patientensituation gegen eine Umstellung sprechen können, hergestellt wird. Auch die Notwendigkeit ausführlicher ärztlicher Patienteninformation und -beratung bei Umstellung auf ein Biosimilar war in diesem Beschluss nicht hinreichend repräsentiert.

Fehlende Hinweise zu an sich unstrittigen zulassungsrechtlichen Grenzen der Austauschbarkeit wie auch eine Gesamtdarstellung, die ein deutliches Potential zur Fehlinterpretation beinhaltet, setzen diese Defizite fort und lassen uns zu dem Schluss kommen, dass auch die Anlage VIIa in der derzeitigen Form den begrüßenswerten Anspruch verfehlt, ärztliche Umstellung auf Biosimilars durch Information zu unterstützen.

vfa

Gute und wirkungsvolle Therapien schützen Patient:innen vor schweren Krankheitsverläufen. Jeder Produktwechsel bei stabil und gut eingestellten Patient:innen kann zu Verunsicherungen bei den Patient:innen führen, die sich wiederum negativ auf die Adhärenz auswirken und auch zu Einbußen beim Therapieerfolg führen können – mit negativem Einfluss auf den gesamten Krankheitsverlauf gerade bei chronischen Erkrankungen. Ebenso ist mit einem erhöhten Aufwand auf Seiten der Ärzt:innen zu rechnen, was gerade in medizinischen Anwendungsgebieten mit langen Wartezeiten für einen Besuch beim Facharzt/bei der Fachärztin (z. B. Rheumatologie) besonders nachteilig für die kontinuierliche Versorgung der Patient:innen wäre.

Therapiewechsel sollten deshalb nur aus medizinischer Notwendigkeit durchgeführt werden, um die Therapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden und um Anwendungsfehler und Nocebo-Effekte zu vermeiden. Außerdem wäre insbesondere bei mehrfachen Wechseln die Rückverfolgbarkeit erschwert bzw. unmöglich, da – wie bei therapeutischen Antikörpern – die Verweildauer einer Substanz im Körper von Patient:innen sehr lang (bis hin zu mehreren Monaten) sein kann. Eine qualitativ hochwertige Pharmakovigilanz wäre somit gefährdet. Der vfa hält eine Umstellung von gut eingestellten Patient:innen von einem Biopharmazeutikum auf ein anderes aus nicht-medizinischen Gründen für grundsätzlich verfehlt. Umstellungen sollten möglichst überhaupt nicht, allenfalls in sehr engen Grenzen und unter Abwägung aller o. g. Aspekte durch wirtschaftliche Vorgaben ausgelöst werden. Eine automatische Substitution in der Apotheke lehnen der vfa und andere Stakeholder (s. z. B. „Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Biosimilars“, Januar 2021) ab.

Bewertung:

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 biotechnologisch hergestellten 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. Damit soll für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften ein eigener Regelungsrahmen zur Austauschbarkeit durch den G-BA festgelegt werden, der für die übrigen Arzneimittel nicht besteht. Ziel des GSAV ist aber gleichwohl eine wirtschaftliche Verordnung von Biologika. Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags wurde in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie § 40a eingefügt und nun der Entwurf zur Erstfassung der Anlage VIIa nach § 40a Absatz 6 AM-RL ergänzt.

Der Regelungsauftrag besteht unabhängig von dem Anteil von Biosimilars an den Verordnungen und den bereits erzielten Einsparungen im Bereich der Biologika.

Ein Teil der Stellungnehmenden äußert sich ergänzend zur Substitution von Biologika durch Apotheken; eine Umstellung wird zwingend in ärztlicher Hand und eine Substitution durch Apotheken kritisch gesehen. Die Substitution von Biologika durch Apotheken ist nicht Gegenstand des vorliegenden Regelungsentwurfs. Dieser bezieht sich ausschließlich auf den Regelungsauftrag nach § 129 Absatz 1a Satz 4 SGB V, welcher bis zum 16. August 2020 umzusetzen ist. Danach gibt der G-BA 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.

Gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss spätestens bis zum 16. August 2022 in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Gemäß Artikel 21 Absatz 4 des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 09.08.2019 (BGBl. I S. 1202) treten die damit korrespondierenden Regelungen in § 129 Absatz 1 Sätze 9 bis 12 erst mit Wirkung ab dem 16. August 2022 in Kraft. Die Umsetzung dieses Regelungsauftrags zur Austauschbarkeit auf Apothekenebene bleibt von der vorliegenden Umsetzung des Regelungsauftrages nach § 129 Absatz 1a Satz 4 SGB V unberührt und wird gesondert erfolgen.

Die Einwände beziehen sich nicht ausschließlich auf die zur Stellungnahme gestellte Erstfassung der Anlage VIIa, sondern betreffen auch die Regelung in § 40a AM-RL (Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln). Mit den Einwänden hierzu hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/>)

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. September 2021
von 10:00 Uhr bis 10:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Flach

Herr Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Bartol

Frau Dr. Mayer-Sandrock

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/Celgene GmbH:**

Frau Hohmann

Herr Altmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Hexal AG:**

Herr Dr. Müller

Herr Poß

Angemeldete Teilnehmende der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Bilger

Frau Giesl

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

Frau Walz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Wilmer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Haustein

Frau Dr. Hotzy

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

Herr El Talia

Herr Dr. Klaus

Angemeldete Teilnehmende der Firma **STADAPHARM GmbH:**

Herr Hagenlocher

Herr Fister

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller (B.A.H.) e. V.:**

Frau ten Haaf

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e. V.:**

Frau Lietz

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende der **Pro Generika e. V.:**

Frau Voglsamer

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Frau Dr. Sydow

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Frau Prof. Siegmund

Herr PD Dr. Bokemeyer

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir beginnen heute mit weiteren Anhörungsverfahren, nachdem wir gestern schon mehrere Anhörungen hatten. Heute steht als Erstes die mündliche Anhörung zur Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie um die Anlage VIIa Biologika und Biosimilars Erstfassung auf der Tagesordnung, die wir zur Stellungnahme gestellt hatten. Stellungnahmen sind eingegangen von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, vom Kompetenznetzwerk Darmerkrankungen, vom Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands, vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V., vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., von Pro Generika e. V., vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. sowie von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, von Bayer Vital GmbH, von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, von der Hexal AG und Sandoz Deutschland, von medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, von MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, von Merck Serono GmbH, von MSD Sharp & Dohme GmbH, von Novartis Pharma GmbH, von Novo Nordisk Pharma GmbH, von Pfizer Pharma GmbH und von STADAPHARM GmbH.

Ich muss zunächst, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Es müssten hier sein für AbbVie Herr Flach und Herr Schmidt, für Bayer Vital Frau Dr. Bartol und Frau Dr. Mayer-Sandrock, für BMS/Celgene Frau Hohmann und Herr Altmann, für Hexal Herr Dr. Müller und Herr Poß, Herr Bahr für medac, für Merck Serono Frau Bilger und Frau Giesl, für MSD Frau Walz, für Novartis Frau Wilmer, für Novo Nordisk Herr Dr. Haustein und Frau Dr. Hotzy, für Pfizer Herr Talia und Herr Dr. Klaus, für STADA Herr Hagenlocher

(Herr Fister (STADAPHARM): Lässt sich entschuldigen!)

– okay, fehlt –, dann müsste Herr Fister da sein, Frau ten Haaf für den B.A.H., Frau Lietz und Herr Dr. Wilken für den BPI, Frau Voglsamer für Pro Generika, Frau Dr. Sydow für den vfa, Frau Professor Siegmund sowie Herr Privatdozent Dr. Bokemeyer für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich, damit nicht jeder alles dreimal sagt, zunächst ganz grob in den wesentlichen Inhalt der Stellungnahmen einführen. Wir haben eine Reihe von Argumenten gehört. Das erste Argument ist, dass bei der Erstfassung der Anlage der gesetzliche Regelungsauftrag nicht angemessen berücksichtigt werde. Es fehle die Darstellung der therapeutischen Vergleichbarkeit. Weiterhin wird ausgeführt, dass sich der Nutzen der Anlage nicht erschließe, die Art der Darstellung führe zu Missverständnissen hinsichtlich der Austauschbarkeit. Zudem bestehe Unklarheit, wie sich die Regelungen in § 40a zur Anlage verhalten.

Es wird weiterhin bemängelt, dass in der Anlage die zugelassenen Anwendungsgebiete und weitere Unterschiede zwischen den Arzneimitteln nicht abgebildet würden. Dies könne zu unbeabsichtigter zulassungsüberschreitender Anwendung führen. Außerdem wird ausgeführt, dass die Berücksichtigung von patientenindividuellen und erkrankungsspezifischen Aspekten sowie Hinweise auf Unterschiede bezüglich der Anwendung fehlten. Ein weiterer Einwand ist, dass durch die fehlende Aktualität der Anlage eine Wettbewerbsverzerrung möglich sei.

Dann wird angeregt, dass der Aufbau der Anlage anders gestaltet werden solle. In der ersten Spalte sollten nicht die Wirkstoffe, sondern die Referenzarzneimittel gelistet werden. Ein weiterer Einwand ist, dass trotz Bezug nehmender Zulassung therapierelevante Unterschiede zwischen Referenzarzneimitteln und Biosimilars oder zwischen Biosimilars untereinander

bestehen könnten. Bei Zulassungsstudien nicht berücksichtigte patientenrelevante Endpunkte könnten Auswirkungen auf die therapeutische Vergleichbarkeit haben.

Dann wird die Aufnahme von Wirkstoffen, bei denen lediglich der Originator existiert, abgelehnt. Die Aufnahme von Arzneimitteln, die zwar zugelassen, aber nicht in Deutschland am Markt verfügbar seien, wird abgelehnt, da hieraus ein Mehraufwand und möglicherweise auch eine Verwirrung für Ärztinnen und Ärzte resultierten. Auf der Ebene der Biosimilars, so ein weiterer Einwand, solle nachvollziehbar dargestellt werden, wenn es sich um Bioidenticals handele. Die Benennung von Proteinvarianten sei teilweise nicht einheitlich, wird des Weiteren ausgeführt. Wichtig: Bei semaglutidhaltigen Arzneimitteln fehlten die Angaben, dass diese zum einen zur subkutanen und zum anderen zur oralen Anwendung zugelassen seien. Der Hinweis auf bestehende generische Zulassungen für teriparatidhaltige Arzneimittel sei unklar formuliert, lautet ein weiterer Einwand.

Dann gibt es noch eine Reihe von Hinweisen zu den Entscheidungsgrundlagen, die in den Tragenden Gründen abgebildet sind. Auch hier wird wieder darauf hingewiesen, dass in den Entscheidungsgrundlagen Kriterien zur therapeutischen Vergleichbarkeit fehlen würden. Es seien die verkürzte Stellungnahmefrist von zwei Wochen für die Aktualisierung der Anlage sowie die Delegation entsprechender Beschlüsse auf den Unterausschuss abzulehnen. Es gibt noch eine Reihe von allgemeinen Einwänden ohne direkten Bezug zu den hier in Rede stehenden Regelungen. Es wird zum einen angeregt, eine Konkretisierung der Preisgünstigkeit vorzunehmen, auch im Hinblick auf die Verordnung von Importarzneimitteln. Dann sollten ebenfalls Kosteneffektivitätsanalysen bei der Betrachtung der Wirtschaftlichkeit berücksichtigt werden. Schließlich werde bei parenteralen Zubereitungen die Wirtschaftlichkeit nicht über die Verwendung von Rabattarzneimitteln oder Orientierung an Listenpreisen erreicht, da hier gemäß Hilfstaxe abgerechnet werde. Rabattverträge nach § 130 a Absatz 8 a seien teilweise wegen falscher Vertragsgestaltung rechtlich unwirksam. Es fehle auch insoweit ein entsprechender Hinweis an die Ärzte.

Dann kommt der allgemeine Hinweis, dass die Umstellung zwischen Biosimilars und eine mehrfache Umstellung kritisch gesehen werden. Hier ist zu bemerken, dass zur Stellungnahme die Erstfassung der Anlage VIIa steht. Einige der Einwände rekurren auf den § 40a Arzneimittel-Richtlinie, der hier nicht zum Stellungnahmeverfahren steht. Ferner wird aus meiner Sicht abschließend noch darauf hinzuweisen sein, dass es in den Stellungnahmen vielfach Ausführungen zum Aut-idem-Austausch durch Apotheken gibt. Das ist der nächste Verfahrensschritt, über den wir hier zu beraten haben und zu dem es ein entsprechendes Verfahren gibt. Dies ist nicht Gegenstand des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens, also brauchen wir das, was in der Zukunft sein könnte, sollte, müsste heute, glaube ich, nicht zu diskutieren.

Das ist ein summarischer grober Überblick über die wesentlichen Inhalte der Stellungnahmen. – Ich frage zuerst die Bänke und die Patientenvertretung: Gibt es aus Ihrer Sicht Fragen an die Stellungnehmer? Wenn das nicht der Fall sein sollte, würde ich den einzelnen Stellungnehmern, die heute hier sind, kurz die Möglichkeit geben, einen oder zwei wesentliche Punkte darzustellen. Aber zunächst die Frage an die Bänke und die Patientenvertretung: Gibt es etwas, das Sie hinterfragen möchten? – Dann bitte ich um Wortmeldungen. – Das sehe ich nicht.

Frau Dr. Sander: Herr Professor Hecken, ich kann leider kein Kreuz setzen; es tut mir leid, Herr Hecken. Darf ich mich kurz so einschalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das haben Sie schon getan. Das ist auch die einzige Chance, wenn man kein Kreuz setzen kann und jeder sein Kreuz zu tragen hat, dann muss man einfach so dazwischen sprechen. – Frau Sander, bitte.

Frau Dr. Sander: Vielen Dank. – Es geht darum, dass in den Stellungnahmen unter anderem darauf abgestellt wurde, dass Wirkstoffe, die kein Vergleich-Arzneimittel, also kein Biosimilar haben, in der Liste nicht aufgeführt werden sollen. Nun gibt es Weiterentwicklungen bei den Biosimilarprodukten, einmal zum Beispiel bei Infliximab, dass hier mittlerweile eine Applikationsform vorliegt, die beim Originator nicht vorliegt. Das heißt, es ist auch in full circle gegangen. Mittlerweile ist Adalimumab ab sechs Jahren für Colitis ulcerosa zugelassen. Das heißt, auch das ist beim Originator nicht der Fall. Ich würde gerne wissen, wie Sie das aus Industriesicht sehen, wie man diesen Zusammenhang zwischen Biosimilar und dem Erstprodukt sieht und wie man das gegebenenfalls darstellen könnte.

Herr Prof. Hecken (Stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Sander. – Gibt es dazu eine Wortmeldung? Setzen Sie bitte ein Kreuz in den Chat; wenn sich jemand meldet, sonst habe ich keinen Überblick. Wer möchte? – Herr Klaus.

Herr Dr. Klaus (Pfizer): Wir vertreten hier das Inflectra, also eines der Infliximab-Biosimilars.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klaus, können Sie etwas lauter sprechen? Man versteht Sie sehr schlecht. Sonst bekommen wir Probleme mit dem Protokoll.

Herr Dr. Klaus (Pfizer): Wir von Pfizer vertreten das Inflectra, eines der intravenös verabreichten Infliximab-Biosimilars. Das ist auch ein Punkt, der uns aufgefallen ist, dass man diese subkutane Darreichungsform nicht einfach gegen die intravenöse Darreichungsform austauschen kann. Das ist etwas, was der Arzt zusammen mit dem Patienten entscheidet. Da gibt es gute Gründe für die subkutane Form, es gibt gute Gründe für die intravenöse Verabreichung. Wir sehen es auch problematisch, dass es hier in dieser Liste sozusagen gleichgestellt nebeneinander zu finden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Klaus. – Weitere Anmerkungen? – Patientenvertretung? – Frau Sander, bitte.

Frau Dr. Sander: Dass die Darstellung vielleicht so problematisch ist – – Aber ich wollte eigentlich darauf abstellen, dass gesagt wurde, dass solche Produkte vielleicht gar nicht auftauchen sollten. Es war zum Beispiel eine Anmerkung vom vfa, dass solche Produkte vielleicht gar nicht aufgelistet werden. Aber das fände ich ausgesprochen wichtig, wenn es da kein Vergleichspräparat gibt, trotzdem in der Liste aufzutauchen, damit die Ärztinnen und Ärzte und die Patientinnen und Patienten wirklich einen Überblick haben. Vielleicht kann sich jemand vom vfa dazu äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sander, für diese spezifische Nachfrage. – Frau Dr. Sydow, können oder möchten Sie dazu etwas sagen, weil Sie das in Ihrer Stellungnahme adressiert haben?

Frau Dr. Sydow (vfa): Ja, das kann ich gerne machen. – Ich glaube, das ist vielleicht ein kleines Missverständnis, weil wir eigentlich in unserer Stellungnahme gesagt hatten, dass die Präparate, zu denen es kein Biosimilar gibt, nicht aufgelistet werden sollten, also dass da mehrere Originalpräparate auftauchen, die noch keinen biosimilaren Wettbewerb haben. Das war unser Punkt. Das kann man zum Beispiel auch an den beiden Aflibercept-Wirkstoffen festmachen, die noch dazu in völlig unterschiedlichen Anwendungsgebieten unterwegs sind, einmal in der Ophthalmologie und ein anderes Mal in der Onkologie.

Ihr Punkt, Frau Sander, ist mehr darauf bezogen, dass es Unterschiede bei den Applikationsformen gibt; in diesem Fall beim Infliximab, das stimmt. Das gibt es auch andersherum. Es gibt jede Menge Unterschiede. Wir haben uns einmal die Mühe gemacht, die Präparate zu vergleichen. Eigentlich kann man sagen, man findet diverse Unterschiede quer durch, sowohl bei Indikationen als auch bei Applikationsformen als auch bei Hilfsstoffen als auch vor allem bei den Lagerungsbedingungen. Das war eigentlich unser Punkt, dass da die Anlage VIIa, wie sie jetzt gestrickt ist, nicht übersichtlich genug ist und damit hinter ihrem

Regelungsauftrag „Wir informieren über die Produkte, die vergleichbar sind“, deutlich zurückbleibt und dass entsprechende Ergänzungen erforderlich wären. Ich könnte jetzt Beispiele zu Indikationen, Formulierungen, Applikationsformen nennen, aber ich glaube, das würde hier den Rahmen sprengen, wo es überall Unterschiede zu finden gibt. Das war mehr unser Punkt. In der Stellungnahme hatten wir geschrieben, dass die Anlage VIIa auf die Referenzarzneimittel, zu denen es schon Biosimilars gibt, beschränkt sein sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Frau Voglsamer von Pro Generika.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Vielen Dank. – Wir haben in unserer Stellungnahme den Punkt vom vfa aufgenommen. Ich würde gerne unterstreichen, dass das, glauben wir, zu Verwirrungen führt, wenn da Referenzprodukte aufgeführt sind, bei denen keine Biosimilars existieren. Auch wir sehen den Informationsgehalt für die Ärzte in der derzeitigen Fassung als zu niedrig an, dass genau diese Unterschiede noch einmal dargestellt werden sollten, um dem Arzt genügend Informationen zur Verfügung zu stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sander, ist die Frage beantwortet? – Nein.

Frau Dr. Sander: Ja, so halb, aber ich weiß jetzt auch nicht, ob ich noch mal nachfragen soll. Danke schön, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aus meiner Sicht ist sie nicht beantwortet, aber okay. – Herr Ermisch, GKV-SV.

Herr Dr. Ermisch: Tatsächlich würde ich die beiden Punkte, die jetzt genannt worden sind, noch einmal aufgreifen wollen. Zum einen irritiert mich, dass die Aussage getätigt wurde, man könne der zur Stellungnahme gestellten Anlage nicht entnehmen, dass ein Unterschied zwischen Infliximab in intravenöser Gabe und Infliximab in subkutaner Gabe besteht. Wenn man sich die Struktur an der Stelle ansieht, haben wir in der äußersten Spalte Infliximab als Wirkstoff, dann haben wir zwei Zeilen und in der einen Zeile ist das Referenzprodukt als intravenöses Produkt angegeben, das keine Entsprechung als subkutanes hat, daneben stehen alle Biosimilars, die auch intravenös zu verabreichen sind und darunter getrennt das subkutane, sodass allein schon durch die Struktur der Anlage, die dazu noch eine Beschreibung hat, für mich sehr klar zu erkennen ist, dass da durchaus eine Unterscheidung möglich ist.

Bei der anderen Frage muss ich die Frage zurückgeben: Jetzt könnte man sagen – das ist letztlich die Forderung –: Immer dann, wenn nur Originatorprodukte auf dem Markt sind, ist das in der Anlage nicht darzustellen. Das führt an der Stelle zur Verwirrung, wo der Wirkstoff dennoch prinzipiell erst mal der gleiche ist und sich nur durch Varianten unterscheidet oder wo vom Originator tatsächlich zwei unterschiedliche Produkte verfügbar sind. Die Frage ist: Beantwortet das, dass die nicht in dieselbe Austauschbarkeit gehören, weil sie in unterschiedlichen Zeilen dargestellt werden? Insofern bin ich der Meinung, dass das Verwirrungspotenzial, wenn man das anders lösen würde und etwa auf deren Nennung verzichtet, viel größer wäre. Deshalb verstehe ich die Einlassung an der Stelle nicht so ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. Wer möchte darauf replizieren? – vfa vielleicht noch mal? – Frau Dr. Sydow.

Frau Dr. Sydow (vfa): Das kann ich gerne machen. Sie haben recht. Beim Infliximab ist es ausgeführt mit der s.c.- vs. i.v.-Formulierung, bei anderen Produkten fehlt es aber tatsächlich. Um nur ein Beispiel zu nennen, haben wir das Insulin Aspart als Originalpräparat für die Anwendung per Spritze und Pumpe zugelassen und das Biosimilar, also das Insulin Aspart Sanofi ist „nur“ – in Häkchen – für die s.c.-Formulierung zugelassen. Soweit ich das sehe, fehlt das in der Auflistung auf jeden Fall.

Es gebe noch das Beispiel zu Semaglutid; da handelt es sich allerdings um zwei Originalpräparate, die unterschiedliche Applikationsformen haben und by the way auch unterschiedliche Indikationsgebiete, für die sie zugelassen sind. Zu dem anderen Punkt, der eben mit den Originalpräparaten genannt wurde, die noch keine biosimilare Konkurrenz haben, haben wir in unserer Stellungnahme geschrieben, dass das in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie tatsächlich dahin gehend anders wiedergegeben worden war, dass sich der Regelungsauftrag auf die Referenzarzneimittel und die entsprechenden Biosimilars beschränkt. Dann steht dort – O-Ton –: Die Umstellung von Originalarzneimitteln untereinander ist nicht Gegenstand der vorliegenden Regelung und wird durch die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie nicht weiter konkretisiert. Ergo würde die Anlage VIIa dort eigentlich streng genommen keinen Platz bieten, wenn es nur Originalpräparate ohne biosimilaren Wettbewerb gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sydow. – Ich blicke auf Herrn Ermisch. Herr Ermisch, okay?

Herr Dr. Ermisch: Ja, herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht.

Frau Dr. Sander: Herr Professor Hecken, entschuldigen Sie, ich kann immer noch kein Kreuz setzen. Ich weiß nicht, ob Sie mich sehen, sonst würde ich demnächst winken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich sehe Sie nicht.

Frau Dr. Sander: Okay. Gut. – Es ging auch darum, dass gesagt wird: Präparate, die nicht in Deutschland vertrieben werden, sollen in der Anlage nicht aufgeführt werden. Ich glaube, von STADA ist jetzt leider keiner da, die hatten nämlich explizit Hefiya aufgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): STADA ist da, Herr Fister ist da.

Frau Dr. Sander: Genau. Die Frage wäre dann zum einen: Wo wird es denn vertrieben? Und: Besteht nicht trotzdem die Chance, dass das irgendwie über Importe nach Deutschland kommen könnte? Das wäre meine Frage speziell zu dem Produkt, weil das direkt aufgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fister, wollen Sie dazu antworten?

Herr Fister (STADAPHARM): Ja, das kann ich gerne tun. – Wir hatten das Beispiel mit Hefiya bei Adalimumab angegeben, dass das sozusagen direkt ins Auge gesprungen ist, dass das hier in Deutschland nicht vertrieben wird, zwar eine Zulassung über die EMA hat, aber, wie gesagt, in Deutschland nicht im Verkehr ist. Das heißt, nach unserer konkreten Auffassung bringt das einem ansässigen Arzt/Ärztin hier in Deutschland wenig, wenn er sozusagen auf ein Produkt hingewiesen wird, das es hier in Deutschland nicht gibt bzw. überhaupt nicht verfügbar ist. Das führt nur zur Verwirrung.

Frau Dr. Sander: Die Frage wäre: Wo ist es verfügbar? Entschuldigen Sie, dass ich direkt nachfrage, Herr Professor Hecken.

Herr Fister (STADAPHARM): Das kann ich Ihnen gerade nicht sagen. Es ist auch nicht in der Lauer-Liste gelistet, sodass ein Arzt das auch nicht verordnet.

Frau Dr. Sander: Ich sehe es von der praktischen Seite: Wir denken momentan in der Corona-Pandemie leider etwas globaler, aber eigentlich sind die Menschen mit chronischen Erkrankungen reisefähig und gehen auch ins Ausland. Da ist es für die Ärztinnen und Ärzte wahrscheinlich sehr sinnvoll, zu wissen, ob bestimmte Produkte für die Patientinnen und Patienten auch im Ausland verfügbar sind. Deshalb frage ich nach, ob das überhaupt irgendwo zur Verfügung steht. Das wäre jetzt meine Frage gewesen.

Herr Fister (STADAPHARM): Wie gesagt, aus der Hüfte heraus kann ich Ihnen jetzt nicht sagen, in welchen europäischen Ländern das alles eine Zulassung hat, kann aber gerne im Nachgang direkt auf Sie zukommen, wenn Sie das haben möchten. Aber, wie gesagt, meine Argumentation ist: Der Patient, der jetzt auf Reisen geht, bekommt die Reisedikamente hier vor Ort und nimmt die dann mit ins Ausland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt zum einen Frau Sydow, dann Frau Voglsamer, Frau ten Haaf und Herrn Dr. Wilken. – Frau Sydow, vfa, bitte.

Frau Dr. Sydow (vfa): Vielen Dank. – Vielleicht noch mal zu der Frage der Präparate, die nicht in Deutschland am Markt sind: Wir sind einmal die Lauer-Taxe durchgegangen. Da sind von allen Präparaten, die in der jetzigen Version der Anlage VIIa aufgeführt sind, tatsächlich unter dem Strich 13 Präparate. Da würden wir auch sagen, das führt auf jeden Fall eher zum Mehraufwand beim Arzt. Also, es ist nicht unbedingt die Zielgruppe der Verordnungen für die Patienten, die auf Reisen sind, sondern es geht vor allem darum, die Standardverordnungen zu regeln. Da denken wir auch, dass man die Präparate listen sollte, die in Deutschland verfügbar sind.

Auf ihre Frage, Frau Sander, wo die einzelnen Präparate in welchen Ländern verfügbar sind, müsste man wahrscheinlich über IQVIA oder sonstwie eine größere Analyse starten. Das hätte ich auf Knopfdruck auch nicht parat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Voglsamer von Pro Generika.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Ich wollte den Punkt von Herrn Fister unterstützen, weil ich glaube, das, was wir vermeiden wollen, ist, dass der Arzt in die Liste schaut und dann frustriert ist und denkt: Na komisch, das finde ich nicht in meiner Lauer. Ich glaube, die Gefahr ist größer, dass der Arzt dann die Liste nicht mehr als praktikables Instrument wahrnimmt als für die Einzelfälle, bei denen man das vielleicht international nachschauen müsste. Wenn dann solche Fälle sind, also Patienten auf Reisen im Ausland oder so, hat die Apotheke vor Ort meistens auch die Möglichkeit, über ihr Warnsystem globale Recherchen zu diesem einen speziellen Fall anzustoßen. Aber wenn der Arzt in die Liste schaut, etwas nicht gelistet findet und daraufhin den Informationsgehalt dieser Liste bezweifelt, halten wir das für unglücklicher als die anderen Fälle. Deshalb sind wir ganz bei STADA und haben in unserer Stellungnahme ausgeführt, dass wir es begrüßen würden, wenn die Präparate, die nicht auf dem Markt sind, nicht in der Listung auftauchen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Voglsamer. – Frau ten Haaf vom B.A.H.

Frau ten Haaf (B.A.H.): Guten Morgen! Ich bin gerade etwas irritiert, weil ich denke, die Anlage VIIa sollte Hinweise für die Ärzte geben und nicht den Vertriebsstatus darstellen. Mein einziger Hinweis, den ich habe; da muss ich mich Frau Voglsamer anschließen. Wenn es hier um einen Vertriebsstatus geht, ob dieses Arzneimittel in Deutschland verfügbar ist bzw. aus dem Ausland importiert werden muss, weil es nicht in Deutschland verfügbar ist, dann geht man als Arzt über die Apotheke. Entsprechend ist es so, dass das hier international eingeführt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau ten Haaf. – Herr Wilken.

Herr Dr. Wilken (BPI): Ich würde auch gern darauf hinweisen, dass es hier darum geht, eine Listung für den in Deutschland verfügbaren Biologikamarkt zu machen. Es geht letztendlich nicht darum, darzustellen, was irgendwo im Ausland verfügbar ist, sondern es geht um die Versorgungssituation in Deutschland. Es ist auch im Fokus dieser Übersicht, dass der Kassenarzt letztendlich weiß, welche Möglichkeiten er bei der Verordnung in Deutschland hat. Dass man darüber hinaus vielleicht Informationsbedürfnisse anderer Art hat – darauf hat Frau Voglsamer hingewiesen –, da gibt es Informationsquellen, Stofflisten usw. in Apotheken usw.,

wo nachgesehen werden kann, ob es Austauschbarkeiten und Möglichkeiten gibt und wie die Warenbezeichnungen in anderen Ländern sind. Das ist nicht der Auftrag an den G-BA, eine solche Liste zu erstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Siegmund von der DGVS.

Frau Prof. Siegmund (DGVS): Danke, Herr Hecken. – Ich möchte den Punkt von Frau Sander unterstützen. Es geht nicht nur um reisende Patienten, es geht durchaus auch – das mögen wir in Berlin mehr erleben als in anderen Teilen Deutschlands – um internationale Patienten, die ein halbes Jahr, ein Jahr, in Deutschland leben. Da kann es hilfreich sein, wenn die Präparate mit dabei sind, vielleicht mit einem Sternchen versehen. Ich würde aber auch verstehen, wenn das eben genannte Argument trägt. Dann muss man sich anderweitig informieren. – Ich wollte nur den Punkt machen, dass es nicht nur um reisende Patienten geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Siegmund. – Herr Dr. Müller von Hexal und dann noch einmal Frau ten Haaf.

Herr Dr. Müller (Hexal): Vielleicht dürfte ich ein wenig zur Aufklärung beitragen. Oftmals ist es so, dass pharmazeutische Unternehmen, die Biosimilars vertreten, unterschiedliche Zulassungsfiles bei der Zulassungsbehörde einreichen, sprich: mit einem unterschiedlichen Indikationsbereich. Das hat damit zu tun, dass oftmals nur Patente für bestimmte Indikationen vorliegen, sodass man für diese Zulassungsfiles auch die jeweiligen Brandnamen, die wir zum Beispiel in der Anlage VIIa finden, eine Zulassung erhält, man aber dann mit dieser sogenannten Dublette nicht an den Markt geht, sondern mit der großen breiten Zulassung, weil es keine Bedenken hinsichtlich patentgeschützter Indikationen gibt. Wie gesagt, es ist oftmals so, dass man auf der EMA-Seite sehr viel mehr Biosimilars zum Beispiel für Adalimumab findet, als sie im europäischen Markt letztendlich vermarktet werden und in der Vermarktung und Promotion sind. Das hat, wie gesagt, etwas damit zu tun, dass man versucht, eben diesen Patentbereich mit den jeweiligen Zulassungsfiles zu umschiffen. Vielleicht dient das ein wenig zur Klärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Müller. – Frau ten Haaf und dann Herr Dr. Bokemeyer.

Frau ten Haaf (B.A.H.): Ich möchte noch einmal kurz auf die Patienten eingehen, die sich in Berlin aufhalten und eventuell auf andere Präparate zurückgreifen. Wir sprechen hier von der Anlage VIIa für die vertragsärztliche Gestaltung. Jetzt ist die Frage, inwieweit hier Erstattung zulasten der GKV nachgefragt wird. Ich denke, das ist ein minimaler Teil. Ich glaube, das ist nicht der Regelungsbedarf.

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

Herr Dr. Bokemeyer (DGVS): Guten Tag! Vielen Dank. – Ich möchte das unterstützen. Ich spreche besonders für die niedergelassenen Gastroenterologen. Das sollte pragmatisch sein, und in der Liste sollte möglichst das erscheinen, was auch wirklich in Deutschland zugelassen ist, weil sonst die Verwirrung, glaube ich, viel größer ist als sie hilft. Das ist meine Idee.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bokemeyer. – Frau Sander, PatV, noch mal.

Frau Dr. Sander: Herzlichen Dank für die Ausführungen, Herr Müller. Das war mir nicht so bekannt. Kann man eindeutig erkennen – sie sind erst einmal als zugelassen gelistet –, welche überhaupt nicht am Markt sind? Das würde uns auch helfen. Sie sagen, eine Firma lässt drei Produkte unter verschiedenen Namen zu, aber eigentlich ist es der gleiche Wirkstoff. Es sind nicht alle im gleichen Anwendungsgebiet. Es hat sich mir noch nicht abschließend erschlossen, warum das so ist. Die Hälfte wird nie in irgendeinem Land auftauchen, weil das eher ein zulassungsbedingter – – Ich weiß nicht, wie ich es nennen soll – – ist.

Herr Dr. Müller (Hexal): Das hat wirklich etwas mit Regulatory als mit der Zulassung und auf der anderen Seite mit den Patentrechten zu tun, inwieweit bestimmte Indikationen – – Wir sehen das bei Adalimumab. Das hat innerhalb der TNF-Alpha-Inhibitoren das größte Zulassungs- und Indikationsgebiet. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Zulassungsfiles ist oftmals hinsichtlich des Patentschutzes noch nichts geklärt, sodass man versucht, erstens das komplette Label des Referenzpräparates einzureichen, die Zulassung bei der EMA oder auch bei der FDA einzureichen und dann mit einem Label, also mit einem Indikationsspektrum, wo ich nicht so ganz sicher bin. Es ist zum Beispiel so, dass bei Adalimumab Indikationen sehr viel später vom zeitlichen Ablauf gekommen sind, wie zum Beispiel die Uveitis oder Akne inversa. Da gab es zum Beispiel nicht immer 100-prozentige Sicherheit, ob nicht auf diese Indikation noch ein Patentschutz läuft. Deshalb sind zum Beispiel diese beiden Indikationsbereiche bei solchen Zulassungsfiles herausgenommen worden. Aber am Ende des Tages ist es so: Man sieht dann auf der EMA-Seite, sprich: beim European assessment report, wie die Indikationsbreite zugelassen worden ist. Wenn die komplette Zulassungsbreite erteilt worden ist, wird dieses Präparat letztendlich in die Marktausbietung gehen. Aber so richtig ein Muster, wo ich das wirklich sehen könnte – – Ich muss mich da wirklich auf die EMA-Seite und die einzelnen einschlägigen EPAR fokussieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller. Man kann hier jeden Tag noch etwas lernen. Jetzt sind wir langsam in den Niederungen der Regulatorik. – Frau Sander, okay?

Frau Dr. Sander: Vielen Dank für die Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich einmal. Gibt es sonst noch eine Wortmeldung? – Nicht, keine Frage mehr. – Dann würde ich von hinten nach vorn gehen und jedem noch einmal kurz die Möglichkeit geben, in zwei, drei Minuten die wesentlichen Punkte, die ich am Anfang vorgetragen habe, aus Sicht des jeweiligen Unternehmens oder der Fachgesellschaft oder des Verbandes vorzutragen. Beginnen wir mit Frau Professor Siegmund, DGVS, dann Herr Bokemeyer, danach gehen wir die Verbände und die Einzelunternehmen durch. – Frau Siegmund, was ist für Sie von besonderer Bedeutung?

Frau Prof. Siegmund (DGVS): Ich glaube, Herr Bokemeyer und ich können das gerne zusammen machen, weil wir es gemeinschaftlich abgegeben haben. Die Kernpunkte, die uns wichtig sind, haben Sie vorher schon sehr schön dargestellt, nämlich zum einen, dass die Applikationsart, diese Information, durchgehend verfügbar ist, dass ganz klar gekennzeichnet sein muss, welches Präparat wofür zugelassen ist, dass da keine falschen Verordnungen erfolgen. Das ist wichtig für das Indikationsgebiet. Ich denke, das waren unsere Kernpunkte. – Bernd, aber gern ergänzend hier.

Herr Dr. Bokemeyer (DGVS): Nein, ich schließe mich da an. Das haben wir gemeinsam so formuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, wunderbar. Dann haben wir das. – Dann würde ich Frau Sydow, vfa, das Wort erteilen.

Frau Dr. Sydow (vfa): Gerne. Vielen Dank. – Ich glaube, das, was Sie, Herr Professor Hecken, anfänglich gesagt haben, stimmt aus unserer Sicht weiterhin an Punkten. Wir denken, dass die Anlage VIIa eventuell sogar ganz verzichtbar ist, weil sie nie wird aktuell sein können. Außerdem wird der Arzt bereits über die Arztsoftware zeitnah über die verfügbaren Produkte informiert. Das, was ich schon sagte, die Anlage bleibt eigentlich, wenn man so will, hinter ihrem Regelungsauftrag zurück, da man weder der Anlage die Information über eine wirtschaftliche Verordnung entnehmen kann, noch und vor allem kann sie einen Überblick umfassen, so, wie sie jetzt gestrickt ist, über die Produkte inklusive der jeweiligen Unterschiede und damit über die relevanten medizinisch-therapeutischen Gesichtspunkte vermitteln. Und noch einmal: Wir denken auf jeden Fall, dass sie sich auf die Referenzarzneimittel und die entsprechenden Biosimilars beschränken sollte und möglichst

auf die, die in Deutschland am Markt sind. Und: Wenn es diese Liste gibt, müsste auf die möglichen Unterschiede zwischen den Produkten explizit hingewiesen werden. Das werden sicherlich etliche Fußnoten werden, weil es tatsächlich diverse Unterschiede gibt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sydow. – Frau Voglsamer, Pro Generika.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Vielen Dank. – Ich möchte Sie jetzt nicht noch einmal umfassend mit dem Inhalt unserer Stellungnahme beglücken.

(Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schade! Schade eigentlich!)

– Ich kann auch vorlesen, dann sitzen wir hier noch ein bisschen. – Zwei Punkte möchte ich trotzdem herausstellen, zum einen, dass wir den Ansatz begrüßen, Ärztinnen und Ärzten eine größere Masse an Informationen zur Verfügung zu stellen, aber diese muss so konzipiert sein, dass sie dem Arzt auch wirklich weiterhilft und auf einen Blick die nötigen Informationen zur Verfügung stellt. Da sehen wir an vielen Stellen aktuell noch Nachbesserungsbedarf, wie wir in unserer Stellungnahme ausgeführt haben. Wir möchten aber insbesondere darauf hinweisen, dass sich die Aktualisierung dieser Liste für uns aktuell noch nicht wirklich erschließt und dass die angedachte Zwei-Wochen-Frist für uns nicht ausreichend ist. Sie muss aktuell sein, um diesem Anspruch der Ärzte zu genügen und nicht zu Frustrationen auf Seiten der Verordner zu führen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Voglsamer. – Wer macht für BPI? Herr Wilken oder Frau Lietz? – Herr Wilken, bitte.

Herr Dr. Wilken (BPI): Danke. – Wir haben die wesentlichen Punkte unserer Stellungnahme diskutiert. Ein Aspekt war die Forderung, auf die Listung biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel ohne Biosimilarwettbewerb zu verzichten. Den Punkt haben wir ausreichend diskutiert. Der zweite Punkt war, auf die Listung von in Deutschland nicht vertriebenen Arzneimitteln zu verzichten. Den Punkt haben wir auch diskutiert. Der dritte Punkt ist die Frage, die schon angesprochen worden ist: Gibt es genug Informationen hinsichtlich der therapeutischen Vergleichbarkeit? Das ist auch eine gesetzliche Forderung sozusagen der Gesetzesgrundlage gewesen, etwas zur therapeutischen Vergleichbarkeit zu sagen. Ist dem Genüge getan? Das hatten wir schon andiskutiert, auch teilweise von Ärzteseite, dass bestimmte Informationen fehlen, insbesondere zur Frage der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete, aber auch zur Frage der Darstellung der unterschiedlichen Applikationswege und Darreichungsformen. Das ist aus unserer Sicht zu ergänzen. Im Ergebnis halten wir es für erforderlich, auf die Delegation der Aktualisierung der Liste zum Unterausschuss Arzneimittel zu verzichten, weil es hier um Wertentscheidungen geht, die nicht im Unterausschuss getroffen werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei diese Werteentscheidung das Plenum des G-BA trifft, was so wertig ist, dass es delegiert werden kann oder nicht, aber egal. – Frau ten Haaf, B.A.H.

Frau ten Haaf (B.A.H.): Ich möchte mich meinen Vorrednern anschließen und auch nicht großartig weiter ausführen. Ich weise noch einmal aus unserer Stellungnahme darauf hin, dass es den Rahmenvertrag nach § 131 SGB V gibt, dass Preis- und Produktinformationen der pharmazeutischen Unternehmer zeitnah zu melden sind, also diese Informationen anderweitig abgerufen werden können. Und ich möchte noch mal auf die Regelung in den Arzneimittelvereinbarungen zum Austausch von Biologika hinweisen. Die Ärzte erhalten hier auch zeitnah Informationen über die Krankenkassen. Ich wollte noch mal anführen, dass die Anlage VIIa verzichtbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau ten Haaf. – Herr Fister, STADA.

Herr Fister (STADAPHARM): Ja, gerne. – Wie eben ausgeführt, war der größte Punkt in unserer Stellungnahme die Verfügbarkeit von Biosimilars hier in Deutschland. Das heißt, dahin gehend müsste die Anlage VIIa noch mal überarbeitet werden. Grundsätzlich sehen wir aber die Anlage VIIa als Informationsgrundlage im jetzigen Stand als wenig zielführend und sinnhaft für Ärztin und Arzt, sodass wir uns da nicht für die Anlage VIIa aussprechen würden bzw. die Verfügbarkeit kritisieren.

Vielleicht noch ein Seiteneinwand: Auch im Sinne der Ressourcenschonung könnte man auf die Anlage VIIa verzichten. Es muss sich sozusagen im regelmäßigen Abstand jemand hinsetzen und die komplette Biosimilarlandschaft screenen und die Anlage VIIa überarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – Wer macht das für Pfizer? Herr Klaus oder Herr El Talia?

Herr El Talia (Pfizer): Ich übernehme das gerne, vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte mich den Vorrednern anschließen, insbesondere Frau Voglsamer und Frau Dr. Sydow und den Gründen, die dort ausgeführt wurden. Einen Punkt hätten wir noch, der aus unserer Sicht vielleicht etwas zu kurz kam und trotzdem wichtig ist. Das ist der Punkt zu den parenteralen Zubereitungen, den wir in unserer Stellungnahme ausführlich beschrieben haben. Wir sind der Auffassung, dass da insbesondere Sonderregelungen getroffen werden müssen, um den Versorgungsgegebenheiten an der Stelle gerecht zu werden. Wir glauben, dass die Regelung, wie sie aktuell in der Anlage VIIa konkretisierend zum § 40a Arzneimittel-Richtlinie steht, zu Problemen führen kann, da sie die Apotheken vor erhebliche wirtschaftliche Herausforderungen stellen kann, wenn sie für jede Kasse einzeln bestimmte Parenteralia vorhalten muss, um diese Zubereitung herzustellen. Ich denke, dass der Punkt momentan in der Liste nicht ausreichend gewürdigt ist. Das ist einer unserer wichtigen Punkte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Hinweise. An der Stelle noch einmal der Hinweis an alle: Selbstverständlich werden alle Ihre Stellungnahmen gelesen, wir haben sogar schon heimlich mit dem Lesen angefangen. Wir haben auch schon heimlich mit dem Beraten angefangen. Vor diesem Hintergrund der Hinweis: Ihre Stellungnahmen sind selbstverständlich in der schriftlichen Form mit all ihren Verästelungen Gegenstand des Verfahrens. Nur, weil das ganz wichtig ist. Den Punkt hatte ich am Anfang genannt, und er steht natürlich auf der Agenda, Herr El Talia, das ist selbstverständlich. – Dann haben wir Novo Nordisk. Wer möchte? – Frau Dr. Hotzy.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk Pharma): Danke. – Wir würden uns den Vorrednern anschließen, aber gerne auf die Besonderheit zu Semaglutid zu sprechen kommen. Wir würden gerne in der Anlage VIIa eine Konkretisierung sehen, und zwar bezüglich der Unterschiede von der subkutanen Formulierung Ozempic und der oralen Formulierung Rybelsus. Ich beziehe mich hier auf die Unterschiede in der Darreichungsform, der Dosierung, der Bioäquivalenz, Biovariabilität und auch Verfügbarkeit sowie auf die Unterschiede in den Fachinformationen und auch darauf, dass Rybelsus derzeit in Deutschland nicht verfügbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir Frau Wilmer, Novartis.

Frau Wilmer (Novartis): Vielen Dank für die Möglichkeit. – Ich schließe mich im Grunde genommen den Vorrednern an. Wir sehen das als eine sehr missverständliche Darstellung bezüglich Zulassung, Applikationsform, Dosierungen, die nicht unbedingt eine patientengesicherte Versorgung herstellen will. Wir finden, dass es eine ausreichend aktuelle Informationsmöglichkeit für den Arzt über diverse andere Steuerungsmechanismen gibt und diese Anlage VIIa insofern zur Herstellung einer Wirtschaftlichkeit in der Versorgung nicht notwendig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wilmer. – Frau Walz von MSD.

Frau Walz (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte mich meinen Vorrednerinnen und Vorrednern anschließen, besonders Frau Dr. Sydow. Die schriftliche Stellungnahme seitens MSD liegt vor und daher keine weiteren Ergänzungen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Frau Giesl oder Frau Bilger für Merck? Wer möchte? – Frau Bilger, bitte.

Frau Bilger (Merck Serono): Ich möchte noch Folgendes ergänzen: Die Anlage VIIa suggeriert die Austauschbarkeit von Original und Biosimilars, dass eine therapeutische Gleichwertigkeit besteht und womöglich eine Kosteneffektivität zugunsten der Biosimilars. Beides sehen wir aber hier für Follitropin alfa nicht gegeben, also zugunsten von Ovaleap und Bemfola.

Ich möchte noch kurz ausführen: Wir hatten Ihnen letztes Jahr schon die Kosteneffektivität als Vorpublikation eingereicht. Sie wollten das studieren. Dann möchte ich noch darauf hinweisen, dass die EMA als Zulassungskriterium nur die Anzahl der Eizellen hatte, wo eine Nichtunterlegenheit gezeigt wurde. Mittlerweile hat aber auch die ESHRE eine Guideline herausgebracht. Die ESHRE ist die europäische Gesellschaft für Human Reproduction and Embryology, also für uns maßgeblich in Europa. Sie hat klar gesagt, dass der Endpunkt hier für die Reproduktionsmedizin die Geburtenrate oder kumulative Geburtenrate sein soll. Dasselbe sagt auch das ICMART. Das ist das Internationale Komitee zum Monitoring für die Assistierte Reproduktion. Deshalb wurde in diesem Jahr eine Vollpublikation, Chua et al., eingereicht. Die ist in einem Journal publiziert. Dort wurde eine Metaanalyse von den Zulassungsstudien von fünf Biosimilars durchgeführt, und es konnte klar gezeigt werden, dass die nicht die gleichen Lebendgeburtstraten hatten. Ganz im Gegenteil: Die konnten diese Nichtunterlegenheit nicht zeigen, sondern die haben um 17 Prozent eine geringere Chance auf Lebendgeburt. Auch das französische IVF-Register hat jetzt auf dem europäischen Kongress 200.000 Zyklen publiziert, wo sie klar gesagt haben, dass sie genau das bestätigen, dass auch dort die Lebendgeburtstraten für die Biosimilars niedriger ist.

Dann gebe ich noch zu bedenken, dass die Paare in der Reproduktionsmedizin 50 Prozent dieser Kosten selber zahlen, und denen will man eigentlich eine kostengünstigere Variante anbieten. Aber für die hat die Verwendung dieser Biosimilars dann zur Folge, dass sie mehr Zyklen machen müssen und dass sie selber auf höheren Kosten sitzenbleiben. Deshalb will ich noch einmal sagen: Wir sehen diese therapeutische Gleichwertigkeit als nicht gegeben. Deshalb plädieren wir dafür, dass Follitropin alfa und die zwei Biosimilars Ovaleap und Bemfola aus der Liste gestrichen werden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bahr, medac.

Herr Bahr (medac): Guten Tag! Herzlichen Dank. – Wir sind der Ansicht, dass eine Information in dem Fall, was dieses Verfahren angeht, für die verordnende Ärzteschaft nur sinnvoll ist, wenn tatsächlich für die Therapie verfügbare Arzneimittel aufgelistet werden, wenn für den Arzt auch die therapeutische und die anwendungsgemäße Vergleichbarkeit dargestellt wird und – was wir auch im Hinblick auf die Sozialversicherungssysteme für die Wirtschaftlichkeit wichtig finden – dann auch wirtschaftlich vergleichbare Arzneimittel aufgezählt werden. Es gibt Arzneimittel, da kommen noch Opportunitätskosten wie eine Infusionsziffer in der Ärzteschaft oder auch die Zubereitungskosten bei der Apothekerschaft dazu. Das gehört unseres Erachtens auch zur wirtschaftlichen Betrachtung dazu. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Bahr. – Wer macht für Hexal? Herr Müller oder Herr Poß?

Herr Poß (Hexal): Ich übernehme. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir möchten zusammenfassend noch einmal darauf hinweisen, dass wir keinen Mehrwert in der Anlage VIIa sehen. Sie soll dem Arzt in seiner Verordnungspraxis als Hilfestellung dienen. Das muss

aber bezweifelt werden, wenn sie Produkte enthält, die auf dem deutschen Markt nicht verfügbar sind. – Das nur als Hauptargument in dem Zusammenhang.

Weiterhin ist für uns sehr wichtig, dass wir hier die fehlende Umsetzung des gesetzgeberischen Auftrags, vor allen Dingen im Hinblick auf die therapeutische Vergleichbarkeit, sehen. Da sehen wir insbesondere das Fehlen der Anwendungsgebiete in der Liste, die für eine volle therapeutische Vergleichbarkeit aber wichtig sind. Das ist nicht umgesetzt. Wir haben heute schon von dem Beispiel Adalimumab gehört, ein sehr wichtiger Wirkstoff in dem Zusammenhang, wo doch der Zulassungsstatus und die zugelassenen Anwendungsgebiete recht divers sind. – Das als wichtigste Argumente von unserer Seite. Ansonsten verweisen wir auf unsere schriftliche Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Poß. – BMS Frau Hohmann oder Herr Altmann? Wer macht das? – Frau Hohmann.

Frau Hohmann (Bristol-Myers Squibb/Celgene): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich brauche, glaube ich, keine weitere Zeit zu stehlen. Unsere Punkte wurden bereits gut durch Frau Sydow, den vfa und meine Vorrede dargestellt. Wir denken, dass es der Anlage VIIa, wie sie aktuell ist, nicht bedarf. Die Punkte zum Informationsgehalt bezüglich der suggerierten Austauschbarkeit wurden jetzt ausreichend angebracht und finden sich auch in unserer Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann Bayer Vital, Frau Dr. Bartol oder Frau Dr. Mayer-Sandrock? – Frau Dr. Bartol.

Frau Dr. Bartol (Bayer Vital): Mir bleibt auch nur, mich anzuschließen. Unsere Punkte sind verschriftlicht und beziehen sich vor allen Dingen auf die Originale. Wir sind nur mit Originalen betroffen, sodass es keine Biosimilars von Bayer gibt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir noch AbbVie. Herr Flach oder Herr Schmidt? – Herr Flach.

Herr Flach (AbbVie): Wir möchten uns auch kurz einlassen. Wie in unserer Stellungnahme dargelegt, sind wir insbesondere der Auffassung, dass der Zulassungsstatus von Biologika als alleiniger Nachweis der Austauschbarkeit nicht ausreichend ist, weil es bedeuten würde, dass alles, was zugelassen ist, austauschbar sein soll. Da bedarf es aus unserer Sicht differenziert ausgestalteter Kriterien, um die komplexen biologischen Wirkstoffe als austauschbar definieren zu können.

In dem Zusammenhang – und das war schon angeklungen – sind auch die Zulassungsbreiten der einzelnen Biologika zu unterscheiden, da die Referenzprodukte zu mehr Indikationen als die vorgestellten Biosimilars zugelassen sind, was gegen eine einfache tabellarische Gegenüberstellung der Wirkstoffe spricht und dort, wie in den Tragenden Gründen eigentlich gedacht, der informative Charakter der Liste nicht erfüllt wird.

Außerdem sind regulatorische Unterschiede zwischen den wirkstoffgleichen Arzneimitteln zu beachten, da manche Arzneimittel, insbesondere die gegenübergestellten Biosimilars wiederum unter zusätzlicher Überwachung stehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann haben wir alle zu Wort kommen lassen. Ich schaue noch einmal in die Runde. Bänke, PatV, gibt es aufgrund dieser Einlassungen noch weitere Nachfragen? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanke ich mich bei Ihnen dafür, dass Sie uns a) Stellungnahmen geschickt und b) heute noch einmal die wesentlichen Punkte vorgetragen und auf Fragen geantwortet haben. Wir werden das, was Sie vorgetragen haben, selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Schönen Tag für alle, die uns jetzt verlassen. – Für die Mitglieder des Unterausschusses: In sechs Minuten geht es weiter mit

Verordnungsausschlüssen Inclisiran. Also bitte wieder neu einwählen zur neuen Anhörung zu den Ausschussmitgliedern. Dann bis gleich. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:54 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 8. Juni 2021

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 8. Juni 2021 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung

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 zu den beabsichtigten Änderungen der AM-RL Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 15. Juni 2021 zugeleitet:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI), Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.), Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD), Pro Generika e. V., Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V., Gesellschaft für Phytotherapie e. V.

Das Stellungnahmerecht des BVMed ist beschränkt auf Änderungen der AM-RL, die sonstige in die Arzneimittelversorgung nach § 31 SGB V einbezogene Leistungen betreffen.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 15. Juli 2021

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
biosimilars@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 8. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a 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:
Moh/uh

Datum:
15. Juni 2021

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM RL):
Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2021 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VIIa einzuleiten. Die Arzneimittel-Richtlinie soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- **Anlage VIIa** (Biologika und Biosimilars)
- Erstfassung

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Absatz 3a SGB V erhalten Sie bis zum

15. Juli 2021

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

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

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie 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
Biosimilars@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2021 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 [X], beschlossen:

- I. Die Anlage VIIa „Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“ wird wie folgt geändert:
 1. Nach dem ersten Absatz wird folgender Absatz eingefügt:
„Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen.“
 2. In den Kopfzeilen der zweiten und dritten Spalte wird jeweils nach den Angaben „Original-/ Referenzarzneimittel“ und „(Biosimilars)“ eine Fußnote eingefügt „¹“.
 3. Der Erläuterungstext zu Fußnote „¹“ wird wie folgt gefasst:
„In der Anlage werden die Schutzzeichen der Handelsnamen nicht abgebildet, die Markenrechte bleiben davon unberührt“.
 4. In der Tabelle werden folgende Zeilen eingefügt:

Wirkstoff	Original-/ Referenzarzneimittel ¹	im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) ¹
„1	2	3
Adalimumab	Humira	Amgevita, Amsparity, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Yuflyma

Aflibercept	Eylea	
	Zaltrap	
Agalsidase	Replagal (Agalsidase alfa)	
	Fabrazyme (Agalsidase beta)	
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) ²	
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 ³	
	Actrapid	
	Huminsulin	
	Insulatard, Protaphane ⁴	
	Insuman	
Insulin lispro	Humalog, Liprolog ⁵	Insulin lispro Sanofi
	Lyumjev	
Interferon alfa	Roferon A (Interferon alfa-2a) ⁶	
	IntronA (Interferon alfa-2b)	
Interferon beta	Avonex (Interferon beta-1a)	
	Rebif (Interferon beta-1a)	
	Betaferon (Interferon beta-1b), Extavia ⁷ (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	

Somatotropin	Genotropin	Omnitrope
	Humatrope	
	Norditropin	
	NutropinAq	
	Saizen	
	Zomacton	
Simoctocog	Nuwiq (Simoctocog alfa), Vihuma ⁸ (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)“	

5. Der Erläuterungstext zu Fußnote „²“ wird wie folgt gefasst:
„Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess von Biopoin und Eporatio unterscheiden sich nicht“.
6. Der Erläuterungstext zu Fußnote „³“ wird wie folgt gefasst:
„Zulassung auf der Grundlage eines Antrags im Sinne des Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Actraphane“.
7. Der Erläuterungstext zu Fußnote „⁴“ wird wie folgt gefasst:
„Zulassung auf der Grundlage eines Antrags im Sinne des Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Insulatard“.
8. Der Erläuterungstext zu Fußnote „⁵“ wird wie folgt gefasst:
„Zulassung auf der Grundlage eines Antrags im Sinne des Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Humalog“.
9. Der Erläuterungstext zu Fußnote „⁶“ wird wie folgt gefasst:
„Zulassung auf Antrag des Unternehmers gelöscht, aber noch verkehrsfähig bis 30.06.2022“.
10. Der Erläuterungstext zu Fußnote „⁷“ wird wie folgt gefasst:
„Zulassung nach Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Betaferon“.
11. Der Erläuterungstext zu Fußnote „⁸“ wird wie folgt gefasst:
„Zulassung nach Artikel 10(c) der Richtlinie 2001/83/EC unter Verwendung der Unterlagen von Nuwiq“.

II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 8. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf.....	11

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

¹ 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) ²	
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 ³	
	Actrapid	
	Huminsulin	
	Insulatard, Protaphane ⁴	
	Insuman	

² Ausgangsstoffe und Herstellungsprozess von Biopoin und Eporatio unterscheiden sich nicht

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

⁴ 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 ⁵	Insulin lispro Sanofi
	Lyumjev	
Interferon alfa	Roferon A (Interferon alfa-2a) ⁶	
	IntronA (Interferon alfa-2b)	
Interferon beta	Avonex (Interferon beta-1a)	
	Rebif (Interferon beta-1a)	
	Betaferon (Interferon beta-1b), Extavia ⁷ (Interferon beta-1b)	
Nonacog	BeneFIX (Nonacog alfa)	
	Rixubis (Nonacog gamma)	
Octocog alfa	Advate	
	Kogenate Bayer	
	Kovaltry	
	Recombinante	
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	

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

⁶ Zulassung auf Antrag des Unternehmers gelöscht, aber noch verkehrsfähig bis 30.06.2022

⁷ 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 ⁸ (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 beziehungsweise 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 beziehungsweise 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 beziehungsweise auf Erypo nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als Biosimilars

⁸ 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 Terparatid-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. Bislang 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

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

Stellungnahmeverfahren zum Thema Biosimilars

[Hier Angabe Verfahrensnummer]

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

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



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 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:
Moh/uh

Datum:
16. August 2021

Vorab per E-Mail

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Erstfassung der Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) 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

- **Erstfassung Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars)**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 7. September 2021
um 10:00 Uhr**



**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

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 **27. August 2021** per E-Mail (Biosimilars@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.
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