

Zusammenfassende Dokumentation

über die Einstellung des Verfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie:
§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten
biologischen Arzneimitteln durch Apotheken

Vom 6. Dezember 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	7
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	7
1.2	Mündliche Anhörung.....	7
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	8
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	8
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	10
3.	Extraktion der eingegangenen Stellungnahmen	18
3.1	Einwände zum Absatz 1.....	18
3.2	Einwände zum Absatz 2.....	68
3.3	Einwände zum Absatz 3.....	76
3.4	Einwände zum Absatz 4.....	93
3.5	Einwände zum Absatz 5.....	115
3.6	Weitere Einwände	118
3.7	Ergänzende Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung	179
3.8	Stellungnahmen nicht stellungnahmeberechtigter Organisationen.....	180
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	181
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	209

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. In einem weiteren Schritt gibt der G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 bis spätestens 16. August 2022 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Zur Umsetzung des Regelungsauftrags erhält der G-BA nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere regelt der G-BA in seiner Verfahrensordnung (VerfO).

Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurde die Frist zum Erlass der Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken um ein Jahr auf den 16. August 2023 verlängert. Außerdem wurde der Regelungsauftrag an den G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V durch Einfügen eines Satzes 6 konkretisiert. Demnach soll der G-BA zunächst Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten geben.

2. Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat mit Beschluss vom 12. April 2022 ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) eingeleitet. Gegenstand war die Ergänzung eines § 40b in Abschnitt M der AM-RL zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V, Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben. Eine Einschränkung des Austauschgebotes und den Hinweisen hierzu auf bestimmte Arzneiformen und/oder die unmittelbare ärztliche Anwendung eines Arzneimittels sieht § 40b AM-RL in der mit Beschluss vom 12. April 2022 vorgelegten Fassung nicht vor.

Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurde die Frist zum Erlass der Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken um ein Jahr auf den 16. August 2023 verlängert. Außerdem wurde der Regelungsauftrag gemäß § 129 Absatz 1a Satz 6 (neu) SGB V dahingehend konkretisiert, dass der G-BA zunächst Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten geben soll.

Durch diese Konkretisierung des Regelungsauftrags hinsichtlich der Hinweise zur Austauschbarkeit von Biologika in Apotheken werden die Regelungsinhalte und die damit einhergehenden Schwerpunkte der zu beratenden Fragestellungen des Richtlinienentwurfs in der mit Beschluss vom 12. April 2022 vorgelegten Fassung in einer Weise konzentriert und modifiziert, dass der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA beschlossen hat, das gegenständliche Verfahren zur Änderung der AM-RL einzustellen. Eine Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Einwände hat sich durch die Einstellung des Verfahrens erübrigt.

Unbenommen davon wird der G-BA mit taggleichem Beschluss ein gesondertes Stellungnahmeverfahren unter Berücksichtigung der geänderten Rechtsgrundlage einleiten, mit welchem den Stellungnehmern die Möglichkeit eingeräumt wird, umfassend zum neuen Beschlussentwurf Stellung zu nehmen.

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.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	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 wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 21.04.2022 B2).

(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	18.05.2022
AMGEN GmbH	20.05.2022
Biogen GmbH	16.05.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	17.05.2022
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH	19.05.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	19.05.2022
Hexal AG / Sandoz Deutschland	19.05.2022
Lilly Deutschland GmbH	19.05.2022
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	19.05.2022
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	19.05.2022
Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke	19.05.2022
Merck Healthcare Germany GmbH	05.05.2022
Novartis Pharma GmbH	19.05.2022
Novo Nordisk Pharma GmbH	18.05.2022
Pfizer Pharma GmbH	19.05.2022
ratiopharm GmbH	19.05.2022
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	19.05.2022
STADApHarm GmbH	19.05.2022
Viartis Healthcare GmbH	19.05.2022
ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	16.05.2022
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	19.05.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	18.05.2022

Organisation	Eingangsdatum
Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren e. V. (BRZ)	16.05.2022
Pro Generika e. V.	19.05.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	18.05.2022
Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e. V. (VZA)	18.05.2022
Verein Wunschkind e. V.	27.05.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	16.05.2022
Bundesverband Deutscher OphthalmoChirurgen e. V. (BDOC)	19.05.2022
Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e. V. (bng)	17.05.2022
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)	18.05.2022
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	16.05.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. und Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (DGHO)	19.05.2022
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)	17.05.2022
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)	19.05.2022
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)	09.05.2022
Initiative für das rheumakranke Kind e. V.	05.05.2022
Kompetenznetz Darmerkrankungen e. V.	17.05.2022
Kompetenznetz Darmerkrankungen und DGVS	15.05.2022
Landesverband Thüringer Rheumatologen im Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V. (BDRh)	06.05.2022
Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V.	16.05.2022

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Frau Anja Moeller Herr Stefan Rath
AMGEN GmbH	Frau Hanna Brüggemann Frau Andrea Friederich
Biogen GmbH	Herr Dr. med. Marcus Neureither Herr Dr. rer. nat. Frank Christoph
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH	Herr Dr. Willi Schnorpfeil Herr Andre Maske
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Herr Steffen Bretz
Hexal AG / Sandoz Deutschland	Herr Dr. Markus Müller Herr Rudolf Poß
Lilly Deutschland GmbH	Frau Prof. Dr. Beate Kretschmer Frau Jessica Hafner
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Herr Volker Bahr
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	Herr Peter-Carsten Kilian Frau Maike Kahl
Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke	Frau Dr. iur. Constanze Püschel Herr Dr. rer. nat. Christian Wegner
Merck Healthcare Germany GmbH	Frau Dr. Wilma Bilger Frau Dr. Ulrike Osowski
Novartis Pharma GmbH	Herr Dr. Stefan Sauer Frau Cristina Wilmer
Novo Nordisk Pharma GmbH	Herr Kilian Dambacher Frau Dorothea Steinhoff
Pfizer Pharma GmbH	Herr Andreas Blum Frau Daniela Stephan
ratiopharm GmbH	Frau Janine Subert Frau Josefine Glatte

Organisation	Name
STADApHarm GmbH	Herr Dominic Fister Herr Dr. med. Philipp Barteczek
Viatrix Healthcare GmbH	Frau Juliane Scheithauer Herr Ingo Werner
ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V, Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Frau Dr. Christiane Eckert-Lill
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Herr Dr. Hermann Kortland Frau Petra Ten Haaf
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Herr Dr. Pablo Serrano Frau Christine Lietz
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland)	Herr Michael Kahnert
Pro Generika e.V.	Frau Frederike Voglsamer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Frau Dr. Ulrike Götting
Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e.V. (VZA)	Frau Christiane Müller Herr Michael Marxen
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herr Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig Frau Dr. P. H. Stanislava Dicheva-Radev
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG)	Herr Prof. Dr. Matthias Augustin
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)	Herr Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	Frau Prof. Dr. Antje Neubert
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)	Herr Prof. Dr. Klaus Krüger
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)	Frau Prof. Dr. med. Anja Strangfeld Frau PD Dr. med. Anne Regierer
Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V.	Herr Prof. Dr. med. Christian Termeer
Herr Professor Dr. Horneff (Einzelstellungnehmer)	Herr Prof. Dr. Gerd Horneff

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, Frau Anja Moeller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Herr Stefan Rath	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AMGEN GmbH, Frau Hanna Brüggemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AMGEN GmbH, Frau Andrea Friederich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Biogen GmbH, Herr Dr. med. Marcus Neureither	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Biogen GmbH, Herr Dr. rer. nat. Frank Christoph	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH, Herr Dr. Willi Schnorpfeil	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH, Herr Andre Maske	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Herr Steffen Bretz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hexal AG / Sandoz Deutschland, Herr Dr. Markus Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hexal AG / Sandoz Deutschland, Herr Rudolf Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH, Frau Prof. Dr. Beate Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH, Frau Jessica Hafner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Herr Volker Bahr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Herr Peter-Carsten Kilian	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Frau Maike Kahl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke, Frau Dr. iur. Constanze Püschel	Nein	Ja				
Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke, Herr Dr. rer. nat. Christian Wegner	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Merck Healthcare Germany GmbH, Frau Dr. Wilma Bilger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merck Healthcare Germany GmbH, Frau Dr. Ulrike Osowski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH, Herr Dr. Stefan Sauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH, Frau Cristina Wilmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk Pharma GmbH, Herr Kilian Dambacher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH, Frau Dorothea Steinhoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH, Herr Andreas Blum	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH, Frau Daniela Stephan	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
ratiopharm GmbH, Frau Janine Subert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
ratiopharm GmbH, Frau Josefine Glatte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Herr Ralf Schlautmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Herr Steffen Gebhard	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
STADapharm GmbH, Herr Dominic Fister	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
STADapharm GmbH, Herr Dr. med. Philipp Barteczek	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Viartis Healthcare GmbH, Frau Juliane Scheithauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Viartis Healthcare GmbH, Herr Ingo Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), Frau Dr. Christiane Eckert-Lill	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) Herr Dr. Hermann Kortland	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) Frau Petra Ten Haaf	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), Herr Dr. Pablo Serrano	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), Frau Christine Lietz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Biotechnologie-Industrie- Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland) Herr Michael Kahnert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pro Generika e. V., Frau Frederike Voglsamer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa), Frau Dr. Ulrike Götting	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e. V. (VZA), Frau Christiane Müller	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e. V. (VZA) Herr Michael Marxen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herr Prof. Dr. med. Wolf- Dieter Ludwig	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Frau Dr. P. H. Stanislava Dicheva-Radev	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG), Herr Prof. Dr. Matthias Augustin	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkran- kungen (DGVS), Herr Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ), Frau Prof. Dr. Antje Neubert	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO), Herr Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO), Herr Prof. Dr. Wolfgang Knauf	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh), Herr Prof. Dr. Klaus Krüger	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), Frau Prof. Dr. med. Anja Strangfeld	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), Frau PD Dr. med. Anne Regierer	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Professor Dr. Gerd Horneff (Einzelstellungnehmer)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

3. Extraktion der eingegangenen Stellungnahmen

3.1 Einwände zum Absatz 1

3.1.1 Übereinstimmung der Anwendungsgebiete

3.1.1.1 Unterstützung von Position A

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), gemeinsam mit dem Bundesverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO)

Beide Vorschläge (A: für ein gleiches Anwendungsgebiet, B1 + B2: mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels) sind für uns akzeptabel.

3.1.1.2 Unterstützung von Position B1 + B2

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie)

Position A ist abzulehnen, da sie die Patientensicherheit gefährdet. Zwischen dem Originalprodukt und dessen Biosimilars, sowie zwischen den Biosimilars selbst untereinander können Unterschiede in den zugelassenen Anwendungsgebieten bestehen. In so einem Fall könnte es beim Austausch in der Apotheke zum off-label-Einsatz des Biologikums kommen.

AMGEN GmbH (AMGEN)

AMGEN lehnt die Position A ab und unterstützt den in Position B1 + B2 formulierten Regelungsvorschlag.

Ein Biosimilar ist in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen, kann aber in Ausnahmefällen auch weniger Indikationen bzw. Anwendungsgebiete umfassen, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen in manchen EU-Ländern oder der fehlenden Evidenz [1]. Auch können Indikationen fehlen, da die erforderliche Dosisstärke nicht verfügbar ist, z. B. pädiatrische Anwendungsgebiete. Für Abweichungen in der Dosierung bei pädiatrischen Indikationen gibt es z. B. derzeit eine Diskrepanz zum Originator Humira® [2] und den Biosimilars Idacio® und Hulio® [3,4]. Ein Beispiel zu unterschiedlichen Kombinationen bzw. Anwendungsgebieten bei Zulassung der Biosimilars ist der Wirkstoff Bevacizumab. Hier waren bei Biosimilar-Zulassung im Jahr 2018 die Kombinationstherapie mit Capecitabin (Brustkrebs) als auch die Kombinationstherapien mit Erlotinib (NSCLC) und Paclitaxel (Ovarialkarzinom) nur durch das Originalprodukt [5] umfasst – erst im Jahr 2021 waren diese Kombinationstherapien zum Teil auch für Biosimilars zugelassen. Eine automatische Substitution hätte in diesen Fällen zu einer off-label Anwendung geführt.

Auch wenn es sich – Stand heute – um Einzelfälle handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Situationen eintreten, in denen die Zahl der Abweichungen bei den zugelassenen Anwendungsgebieten zwischen verordnetem und abgegebenen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten Arzneimittel zunimmt. Eine für die Patient:innen in den jeweiligen Gebrauchsinformationen ersichtliche Diskrepanz bei den zugelassenen Anwendungsgebieten kann zu einer Verunsicherung der Betroffenen führen. Diese wäre

1 European Medicines Agency (EMA) (2022). Biosimilar medicines: marketing authorisation.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation>

2 Fachinformation Humira 20 mg/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand April 2021.

3 Fachinformation Idacio 40 mg/0,8 ml Injektionslösung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Stand September 2021.

4 Fachinformation Hulio 40 mg/0,8 ml Injektionslösung. Stand November 2021.

5 Fachinformation Avastin. Stand September 2021.

vermeidbar, wenn das abzugebende Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein muss.

Da der abgebende Apotheker die konkrete Indikation des verordneten Arzneimittels nicht kennt, d. h. im Einzelfall keinen Abgleich des Anwendungsgebiets bei der Substitution durchführen kann, sollte aus grundsätzlichen Überlegungen der Arzneimitteltherapiesicherheit das abzugebende Arzneimittel für die zugelassenen Indikationen mit dem verordneten Arzneimittel identisch sein. Nur so kann sichergestellt werden, dass eine entsprechende Prüfung der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit durch die Zulassungsbehörde vorliegt. Darüber hinaus bleibt in dieser Konstellation (Identität der Anwendungsgebiete) die Therapieentscheidung sowie die Verantwortung für die Therapie in den Händen der Ärzteschaft und es kann nicht zu einer Haftung der Apotheke kommen, die unwillentlich und unwissentlich ein Arzneimittel abgegeben hat, das für die konkrete Indikation nicht zugelassen ist.

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

Im Kontext der geplanten Implementierung des § 40b (neu) sei zuletzt darauf hingewiesen, dass unterschiedlich lange Patentlaufzeiten verschiedener Indikationen bei Notwendigkeit der Übereinstimmung von nur einem Indikationsgebiet zu nicht tolerierbaren Patentrechtsverletzungen führen könnten.

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH (Celltrion)

Ein Austausch auf Ebene der Apotheke muss ebenfalls zwingend voraussetzen, dass das biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel für die Indikation zugelassen ist, für die es eingesetzt wird. Dies ist bereits Voraussetzung für eine Umstellung auf der Ebene der Vertragsärztinnen und Vertragsärzte und entspricht der Position B1 + B2. Eine Information über die Indikation, für die ein potentiell auszutauschendes Medikament verordnet wurde, liegt dem Apotheker aber nicht vor.

Hexal AG / Sandoz Deutschland (Hexal)

Wir sprechen uns eindeutig für die Position B1 + B2 aus: im Falle eines automatischen Austauschs sollte das abgegebene Arzneimittel mindestens dieselben Anwendungsgebiete umfassen wie das verordnete Arzneimittel.

Bereits in § 40a AM-RL wird die Zulassungsthematik in Bezug auf die Anwendungsgebiete aufgegriffen – auch wenn die zugelassenen Indikationen je Arzneimittel keinen Einzug in die Anlage VIIa AM-RL gefunden haben. So ist die Voraussetzung für die Ein- bzw. Umstellung auf ein preisgünstiges biologisches Arzneimittel in der ärztlichen Verordnung, dass das Arzneimittel über eine Zulassung in der Indikation verfügt, für die es eingesetzt werden soll. Der Position A folgend werden hier die Hinweise für die ärztliche Verordnung ad absurdum geführt, als dass bei der Abgabe des Arzneimittels ein impliziter Off-Label Gebrauch toleriert wird, zumal die Apotheke nicht über die konkrete vorliegende Indikation der Patienten bzw. des Patienten informiert ist. Nur bei kompletter Übereinstimmung der Indikationsgebiete zwischen verordnetem und abgegebenem Arzneimittel kann sichergestellt werden, dass a) der Patient ein Arzneimittel erhält, das in der Gebrauchs- bzw. Fachinformation die Indikation enthält, für die er das Präparat verordnet bekommen hat und b) ein off-Label Gebrauch wirksam ausgeschlossen wird. Aus der Systematik der AM-RL geht hervor, dass primärer Adressat der Austauschbarkeit der Arzt ist (§ 40a), während dem Apotheker eine nachgelagerte Rolle zukommt (§ 40b). Es ist völlig absurd, den Arzt in § 40a Abs. 3 Satz 1 AM-RL an die zulassungskonforme Verordnung zu binden; dies aber dann dem Apotheker freizustellen – hier wird der „off-label“-Einsatz quasi „durch das Hintertürchen“ nicht nur legalisiert, sondern gefördert. Die Regelung des § 40a Abs. 3 Satz 1 AM-RL wird dadurch ausgehebelt und zur bloßen Makulatur.

Diese Eingrenzung im Auswahlbereich der potenziell austauschbaren Arzneimittel ist praxisrelevant, da im Rahmen der Zulassung von Biosimilars die Biosimilarität standardmäßig

in einer sensitiven Indikation überprüft wird. Ist das Biosimilar im Hinblick auf seine analytischen, präklinischen und klinischen Eigenschaften äquivalent zum Referenzarzneimittel, kann eine Extrapolation auf andere Indikationen erfolgen [6]. Die Extrapolation folgt jedoch nicht einem Automatismus, sondern basiert auf einer wissenschaftlichen Prüfung und Bewertung anhand eines Zulassungsdossiers, das explizit für jede Indikation des Referenzarzneimittels eingereicht werden muss, wenn die entsprechende Indikation angestrebt wird. Somit sind nicht automatisch alle Biosimilars einer INN in den gleichen Anwendungsgebieten zugelassen wie das Referenzarzneimittel bzw. wie ein anderes Biosimilar mit dem gleichen Wirkstoff.

Position A, der zufolge es für eine Austauschbarkeit genügen soll, dass die gegeneinander ausgetauschten biotechnologisch hergestellten Arzneimittel überhaupt eine gemeinsame Indikation aufweisen, wird in den Tragenden Gründen im Wesentlichen damit begründet, dass im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren ausdrücklich die Möglichkeit bestünde, die Biosimilar-Zulassung zunächst nur für patentfreie Anwendungsgebiete zu beantragen und nachträglich um weitere Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels zu erweitern, wenn der (Verwendungs-)Patentschutz ausläuft. Eine solche nachträgliche Erweiterung um ein zusätzliches Anwendungsgebiet werde als Änderung des Typs IB eingestuft.

Diese Begründung greift jedoch zu kurz. Nicht nur weil ein Einzelfall (Erweiterung der Zulassung nach Ablauf z. B. eines Indikationspatents) verallgemeinert wird, sondern weil der falsche Eindruck erweckt wird, dass die Biosimilar-Zulassung zunächst nur für die patentfreien Anwendungsgebiete beantragt werden könne und nach Ablauf des Indikationspatents ein zusätzliches Anwendungsgebiet im Rahmen einer bloßen Änderung des Typs IB beantragt werden könne. Vielmehr ist es so, dass in Fällen, in denen einzelne Anwendungsbereiche noch dem Patentschutz unterliegen, die Zulassung bereits für sämtliche Anwendungsbereiche (auch die noch patentgeschützten) beantragt werden kann, wobei jedoch die Möglichkeit besteht, in die Produktinformationen (Fach- und Gebrauchsinformation) zunächst nur die patentfreien Anwendungsbereiche aufzunehmen. Dies ist nachzulesen in der Antwort auf Frage 2.6 der unter Position A zitierten Hinweise der EMA zu „Biosimilar medicines: marketing authorisation“ [1]. Dort heißt es:

„2.6. Can I submit my similar biological medicinal product application even if some parts of the product information of the reference medicinal product are covered by usage patents? Companies use patent law to obtain further protection for an innovative medicine in some or all Member States. This protection applies e. g. to new uses of the medicine, such as new indications and pharmaceutical forms. While this ‘usage patent’ protection is in place, a similar biological medicine cannot be marketed for the protected indication or pharmaceutical form, even if the period of data and market exclusivity of the reference medicinal product has expired. Applications for marketing authorisation for similar biological medicinal products can however be submitted and authorised even if some parts of the product information of the reference medicinal product are covered by patent law. Article 11 of Directive 2001/83/EC and Article 3.3 (b) of Regulation No 726/2004 allow Applicants/Marketing Authorisation Holders to exclude from their proposed product information those parts of the SmPC of the reference medicinal product referring to indications or dosage forms still covered by patent law“.

Nach Patentablauf kann dann die Zulassung dahingehend angepasst werden, dass in die Produktinformationen auch die zuvor patentgeschützte, im Rahmen des Zulassungsverfahrens bereits berücksichtigte Indikation aufgenommen werden kann. Dabei – und nur dabei – handelt es sich dann um eine Änderung des Typs IB.

Wirkliche nachträgliche Erweiterungen der Zulassung in Form des Hinzufügens einer neuen therapeutischen Indikation sind hingegen Änderungen des Typs II, wie Anhang II Ziff. 2a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 zu entnehmen ist. Eine solche Zulassungserweiterung auf

eine neue Indikation bedarf einer angemessenen wissenschaftlichen Rechtfertigung, wie für Position B1 + B2 in den Tragenden Gründen ausführlich dargestellt.

Im Übrigen wird auch in der juristischen Kommentarliteratur die Auffassung vertreten, dass es für einen Austausch auf Apothekenebene nicht per se ausreichen kann, dass die auszutauschenden technologisch hergestellten Biologika lediglich eine gemeinsame Indikation aufweisen. So etwa Krauskopf und Weiß [7] zu § 129 SGB V, der wie folgt argumentiert: *„Nach Abs 1a S 3 hat der GBA bei der Hinweiserteilung insbesondere die therapeutische Vergleichbarkeit von Referenzarzneimitteln und ihren Biosimilars zu berücksichtigen. IE darf ein positiver Hinweis daher nur erteilt werden, wenn sich Referenzarzneimittel und Biosimilar ohne Beeinträchtigung von Therapiewirksamkeit und -sicherheit austauschen lassen. In den Fällen, in denen ein Biosimilar nicht für sämtliche Indikationen des Referenzarzneimittels zugelassen ist, muss der GBA durch Rezeption vorhandener medizinischer Erkenntnisse insbesondere klären, ob eine Extrapolation im og Sinne möglich ist. Ist eine Extrapolation nicht für alle Indikationsbereiche möglich, darf er keinen positiven Hinweis erteilen, da andernfalls wegen Abs 1 S 12 iVm Abs 1 S 2 (Unbeachtlichkeit von Unterschieden im formalen Zulassungsumfang von verordnetem Arzneimittel und Substitut) die Möglichkeit besteht, dass Apotheker ein Biosimilar außerhalb seines zugelassenen Anwendungsbereichs abgeben und hiermit Therapierisiken einhergehen“.*

In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass die im Zusammenhang mit § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V und § 40a AM-RL vom G-BA arzneimittelbezogen, insbesondere auf einer medizinisch-wissenschaftlichen Grundlage beruhenden Feststellungen, einheitlich und unabhängig von der Versorgungsebene (Arzt/ Apotheke) Gültigkeit entfalten müssen. Der vom G-BA formulierte Indikationsbezug auf Arztelebene muss insofern „erst recht“ für den Apotheker auf einer nachgelagerten Versorgungsebene gelten, da dieser nur einen kleinen Ausschnitt im Versorgungskontext beurteilen kann und über das ärztliche Versorgungsblatt hinaus keine weiteren Informationen zur Begründung oder Historie der Therapiewahl hat. Dass es dem Apotheker aus patienten- und erkrankungsspezifischen Gründen oder generell wie bei Austausch von Generika nach § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V möglich sein könnte, in einem größeren Umfang als ein Arzt einen Austausch zwischen Referenzarzneimittel/ Biosimilar vorzunehmen, wäre nicht nachvollziehbar.

Wie bereits erwähnt wird die Anlage VIIa dem Anspruch nicht gerecht, die verschiedenen biologischen Arzneimittel hinsichtlich ihrer zugelassenen Indikation zu vergleichen. Eine automatische Substitution auf Apotheken-Ebene nach der vorgeschlagenen Position A für das Kriterium „Anwendungsgebiet“ würde eine uneingeschränkte Austauschbarkeit aller Biosimilars einer INN untereinander implizieren, die aber auch im Hinblick auf die verschiedenen Zulassungen der Präparate nicht gegeben ist.

Biologika haben zudem durch ihre deutlich stärker ausgeprägte Immunogenität als therapeutische Gruppe ein höheres Risiko im Vergleich zu Nicht-Protein-Therapeutika. Aufgrund dieser Sensibilität verbietet sich ein Austausch basierend auf der Übereinstimmung lediglich eines Anwendungsgebiets auch aus medizinischen Gründen.

Lilly Deutschland GmbH (Lilly)

Eine Abgabe eines Biosimilars an den Patienten, welches schlussfolgernd in Bezug auf die Position A zudem weniger Indikationen als das Originalarzneimittel aufweist, kann zudem verstärkt Verunsicherungen beim Patienten auslösen und dessen Therapieadhärenz weitreichend negativ beeinflussen. Vielmehr sollte zumindest in diesem Zusammenhang gegeben sein, dass das ausgetauschte biologische Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des ursprünglich verordneten Arzneimittels zugelassen ist (Position B1 + B2).

7 Krauskopf und Weiß: SGB V § 129 Rn. 38-41; 2021.

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (Medice)

Aus Gründen der Patientensicherheit, und damit meinen wir sowohl den Ausschluss einer gesundheitlichen Gefährdung als auch die Souveränität und Adhärenz in der Anwendung des Arzneimittels, schließen wir uns der Position B1 + B2 an, nach der das abzugebende Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein muss.

Novartis Pharma GmbH (Novartis)

Ein Bezug zur genauen Zulassung und zum gleichen übereinstimmenden Anwendungsgebiet eines Biologikums, für das es verordnet werden soll, gilt bei der ärztlichen Verschreibung nach § 40a Absatz 3 AM-RL zur ärztlichen Umstellung und Austausch von Therapien: *„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“*. Dieser Bezug sollte auf Apothekenebene nicht umgangen werden können.

Die sogenannten im Wesentlichen gleichen biologischen Arzneimittel – im Beschluss oft als fälschlicherweise wirkstoffgleich bezeichnet – haben nicht grundsätzlich die gleichen Zulassungsindikationen wie ihre Referenzarzneimittel und auch nicht die Biosimilars untereinander mit Bezug auf das Originatorpräparat. Eine automatische Extrapolation von der sogenannten sensitiven Indikation auf alle anderen zugelassenen Indikationen ist auch nicht ohne zusätzliche wissenschaftliche Erörterungen bei der EMA gegeben. So besteht beispielsweise nicht für alle Adalimumab-Biosimilarvarianten die gleiche Indikationsbreite in der 40 mg-Dosisstärke.

Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)

Eine zentrale Frage des vorliegenden Beschlusses ist, welche Voraussetzungen an die vom G-BA vorzunehmende Feststellung der Austauschbarkeit eines biologischen Referenzarzneimittels zu Biosimilars zu stellen sind. Wie sich aus § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V (*„unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit“*) sowie § 129 Abs. 1a Satz 6 SGB V (*„Einsicht in die Zulassungsunterlagen“*) ergibt, sollen jedenfalls auch therapeutische wie zulassungsrechtliche Aspekte eine Rolle spielen. Welche Rolle sie im Einzelnen spielen, ist eine Frage der Ausgestaltung durch den G-BA [...].

Das der Position A zugrundeliegende Argument, ein Austausch von biologischen Arzneimitteln müsse gemäß § 129 Abs. 1 Satz 2 SGB V bei Übereinstimmung von bereits einem gleichen Anwendungsgebiet zulässig sein, hält einer rechtlichen Prüfung nicht stand. Diese Position verkennt, dass nur solche biologischen Referenzarzneimittel der Substitution auf Apothekenebene unterliegen, bei denen die Austauschbarkeit vom G-BA zuvor positiv festgestellt wurde. Nach welchen Kriterien diese vorab zu treffende Feststellung durch den G-BA zu erfolgen hat, wird jedoch gerade nicht gesetzlich näher spezifiziert. Insofern kann der G-BA aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit die Feststellung der Austauschbarkeit selbstverständlich davon abhängig machen, dass die zugelassenen Anwendungsgebiete identisch sein müssen.

Angesichts der Besonderheiten bei biologischen Arzneimitteln halten wir es sogar für zwingend erforderlich (wie von der Position B1 + B2 vorgeschlagen), dass eine vollständige Übereinstimmung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete vorliegt. Während bei generischen Arzneimitteln das Fehlen von Anwendungsgebieten im Vergleich zum Referenzarzneimittel nur auf patentrechtlichen Gründen beruht, kann dies bei Biosimilars darüber hinaus auch dadurch begründet sein, dass nicht für jede einzelne Indikation des Referenzarzneimittels eine umfangreiche, aussagekräftige wissenschaftliche Begründung für die Extrapolation oder keine zusätzlichen Daten zum erforderlichen Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorgelegt wurden. Ohne einen solchen Nachweis ist es

jedoch von vornherein nicht gerechtfertigt, dass Apotheken eigenverantwortlich das verordnete Referenzarzneimittel gegen ein Biosimilar austauschen sollen.

Aus unserer Sicht dürfte über die Position B1 + B2 hinausgehend auch erforderlich sein, dass in denjenigen Fällen, in denen die zugelassenen Anwendungsgebiete des Biosimilars mit denjenigen des biologischen Referenzarzneimittels identisch sind, gleichwohl ein Austausch ausgeschlossen ist, wenn die Zulassung bestimmter Indikationen lediglich auf einer Extrapolation von vorgelegten Daten beruht:

Zwar wird nach den einschlägigen Guidelines der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) in bestimmten Fällen für vertretbar erachtet, dass der Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweis für eine Indikation des Referenzarzneimittels auch im Wege der Extrapolation auf andere Indikationen erstreckt werden kann. Dies ist jedoch allein die zulassungsrechtliche Perspektive. Es geht hierbei um den sicheren Verkehr mit Arzneimitteln, und betrifft damit vor allem die gefahrenabwehrrechtliche Regulierung des Vertriebsverhaltens von pharmazeutischen Unternehmen. Sie beantwortet damit jedoch allenfalls die Frage, welche Präparate therapeutisch gleichwertig und in der Regel durch die Ärzte austauschbar sind. Sie beantwortet dagegen nicht die Frage, wann eine automatische Substitution auf Apothekenebene vertretbar erscheint, wie von der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) betont wurde [8].

Eine Übereinstimmung der zugelassenen Anwendungsgebiete stellt damit allenfalls ein Indiz für eine potentiell zulässige Substitution auf Apothekenebene dar. Sofern eine oder mehrere Indikationen des jeweiligen Biosimilars im Wege der Extrapolation von klinischen Daten zugelassen wurden, fehlt es jedoch aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit an einer Rechtfertigung für einen automatischen Austausch auf Apothekenebene [9]. Es bedarf vielmehr klinischer Daten für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aller jeweiligen Indikationen, damit es gerechtfertigt ist, biologische Arzneimittel, die lediglich wirkstoffähnlich sind, den wirkstoffgleichen Generika auf Apothekenebene gleich zu stellen. Alles andere wäre aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit nicht vertretbar.

Ob derartige klinische Daten vorliegen, ergibt sich aus den öffentlich zugänglichen produktspezifischen Bewertungsberichten (EPAR) des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), die auf den Internetseiten der EMA abrufbar sind.

Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA), Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

Hinsichtlich der Pflicht zur Ersetzung des verordneten Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches, preisgünstiges Arzneimittel, welches in Wirkstärke und Packungsgröße identisch ist und die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform gemäß § 40 Absatz 1 i. V. m. § 129 Absatz 1a SGB V besitzt, hält es die ABDA für dringend geboten, dass die zugelassenen Anwendungsgebiete dieses Arzneimittel mindestens mit allen Anwendungsgebieten des verordneten Arzneimittels übereinstimmen (vgl. Position B1 + B2).

Sollte die Zulassung eines Biosimilars in einer Indikation oder mehreren spezifischen, patientenindividuell maßgeblichen Indikationen nicht mit dem verordneten Biologikum übereinstimmen, führt dies unweigerlich zur Verunsicherung der Betroffenen, mit der Gefahr für die Therapietreue (Adhärenz), dem Risiko von Anwendungsfehlern und damit der

8 Bundesärztekammer (BÄK), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Gemeinsame Stellungnahme der BÄK und der AkdÄ zum Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (BT-Drs. 19/8753) zur öffentlichen Anhörung im Ausschuss für Gesundheit am 10. April 2019.

9 European Medicines Agency (EMA) (2014): Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf

Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) oder weiteren unerwünschten Effekten, z. B. Nocebo-Effekt.

Unter der Prämisse, dass das abzugebende Arzneimittel in nur einem Anwendungsgebiet mit dem verordneten Arzneimittel übereinstimmt (Position A), benötigt der Apotheker/die Apothekerin die ausschlaggebende Indikation, die jedoch nicht der schriftlich oder elektronisch vorliegenden Verordnung entnommen werden kann. Den genannten Risiken für die Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) können die Apotheken somit auch nicht im Rahmen einer angemessenen Beratungsleistung begegnen. Hierzu bedürfte es eines rechtssicheren und konsequenten Informationsaustauschs erkrankungsspezifischer Aspekte zwischen Verordner und abgebender Apotheke.

Des Weiteren stimmen wir den Ausführungen der Position B1 + B2 in den tragenden Gründen zu, wonach der Komplexität und den Besonderheiten der Biologika entsprechend, zusätzliche Erfordernisse zur Vorlage toxikologischer, präklinischer und klinischer Daten im Rahmen der Biosimilar-Zulassung erforderlich sind und demnach nicht von einer bedingungslosen Genehmigung der Extrapolation der Indikationserweiterungen auszugehen ist. Abweichend von dem in § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V für den Regelfall festgelegten Grundsatz ist daher für Biologika nach Maßgabe des Auftrags an den Richtliniengeber einschränkend anzuordnen, dass ein Austausch nur für solche Arzneimittel ermöglicht wird, die mindestens für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind. Nur in diesem Fall liegt eine entsprechende Prüfung der Sicherheitsdaten durch die Zulassungsbehörde vor.

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

Das abzugebende Arzneimittel muss zwingend in dem betroffenen Anwendungsgebiet des verordneten Arzneimittels zugelassen sein. Hier sind die haftungsrechtlichen und versorgungsrechtlichen Vorgaben zu berücksichtigen. Der verordnende Arzt kann nicht dafür haftbar gemacht werden, dass durch einen Austausch ein Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes angewandt wird, er aber in der Folge die Verantwortung für die Therapie und die Abrechnung tragen muss, weil sich aus den Daten ein Off-Label-Use und somit sich die Grundlage für einen sonstigen wirtschaftlichen Schaden ergibt.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Sollte eine solche entgegen der massiven Kritik fast aller Beteiligten eingeführt werden, so müsste zumindest sichergestellt sein, dass das abzugebende Arzneimittel in der Apotheke mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen ist (Position B1 + B2). So wäre zumindest der Einklang mit § 40a Absatz 3 hergestellt.

[...] Für derartige Fallgestaltungen muss also der G-BA Sorge dafür tragen, dass eine Substitution in den geschützten Indikationen ausgeschlossen wird. Insoweit ist auch anzumerken, dass Rabattverträge für Multi-Indikations-Produkte nicht rechtssicher vergeben werden können, und diese Unsicherheit für alle Marktbeteiligten nicht erneut provoziert werden sollte (z. B. Vergabekammer Bund, 14. Februar 2017, VK2-4/17; oder OLG Düsseldorf, VII-Verg 1/20).

Es soll an dieser Stelle daran erinnert werden, dass der Vergabesenat des Oberlandesgerichts Düsseldorf am 21. April 2021 entschieden hat, dass Krankenkassen bei Ausschreibungen zu Rabattverträgen Anwendungspatente der pharmazeutischen Unternehmen wahren müssen. Diese Entscheidung hat Rückwirkung auf indikationsbezogene Rabattverträge auch bei Biosimilars. Bereits 2016 hatte das OLG Düsseldorf die Krankenkassen des Weiteren dazu verpflichtet, patentverletzende Substitutionen im Kontext von Rabattverträgen zu unterbinden, indem Vertragsärzte angehalten werden, aut idem-Kreuze in der jeweils unter Patentschutz fallenden Indikation zu setzen. [...]

Pro Generika e. V. / AG Pro Biosimilars (Pro Generika)

Zurecht verweisen die Positionen B1 + B2 darauf, dass bei einer etwaigen Substitution sichergestellt sein muss, dass die Zulassung des abgegebenen Arzneimittels mindestens den Anwendungsgebieten des verordneten Arzneimittels entspricht. Da dem Apotheker die verbodnungsbegründende Indikation regelhaft nicht bekannt ist, stellt diese Regel die einzige Möglichkeit dar, sicherzustellen, dass der Patient ein für seine Erkrankung zugelassenes Arzneimittel erhält.

Nach § 40a Absatz 3 AM-RL ist es zwingende Voraussetzung für ärztlich vorgenommene Ein- bzw. Umstellungen, dass das verordnete biologische Arzneimittel über eine Zulassung für die Indikation verfügt, für die es eingesetzt werden soll. Dass hingegen der Apotheker ggf. sogar dazu verpflichtet sein soll, durch eine vorgenommene Substitution eine zulassungsüberschreitende Arzneimitteltherapie zu bewirken, ist bereits vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll. Es würde demnach zu Situationen kommen, in denen der Apotheker zur Substitution verpflichtet ist, während eine ärztliche Umstellung nicht erlaubt wäre.

Dass zudem eine ordnungsgemäße und adhärente Anwendung eines Arzneimittels gefährdet ist, wenn der Patient in dem Beipackzettel keine Anwendungshinweise findet, die auf seine Erkrankung zutreffen, liegt auf der Hand.

Trotzdem diese für die Versorgung hochrelevanten Sachverhalte in der Vergangenheit vielfach dargelegt wurden, werden sie offensichtlich von den Befürwortern der Position A nicht berücksichtigt.

Weiterhin sind auch die in Position A vorgetragene Verweise auf Zulassungserweiterungen von biologischen Arzneimitteln nicht stichhaltig. Die nach § 40 Absatz 1 AM-RL für den Austausch von Generika geltende Maßgabe, dass die Übereinstimmung für lediglich ein gleiches Anwendungsgebiet hinreichend ist, ist auf biologische Arzneimittel nicht übertragbar. Zurecht verweisen die Positionen B1 + B2 darauf, dass im Zulassungsverfahren die Biosimilarität in einer Indikation nur dann eine Extrapolation auf andere Indikationen des Referenzprodukts rechtfertigen könne, wenn eine entsprechende wissenschaftliche Begründung vorgelegt wird. Der in der Position A vorgenommene Verweis auf die Spruchpraxis der EMA sowie die Annahme „regelhaft von einer Genehmigung der Änderung“ ausgehen zu können, rechtfertigt in keiner Weise die Umgehung der Notwendigkeit einer behördlichen Entscheidung der EMA und trägt den regulatorischen Prinzipien bei der Zulassung von Biologika nicht Rechnung. Damit kann auch die Anlage VIIa der AM-RL nicht mehr als Referenzliste für einen Austausch dienen, da in dieser keine Indikationsbetrachtungen vorgenommen werden.

Als bekannt wird vorausgesetzt, dass das BSG in seinem Grundsatzurteil B 1 KR 37/00 R der Verordnungsfähigkeit außerhalb der Zulassung enge Grenzen gesetzt hat, die bei der Substitution von biologischen Arzneimitteln regelhaft nicht erfüllt sind.

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Zugelassene Anwendungsgebiete: Position A sieht vor, dass für ein auszutauschendes Arzneimittel lediglich ein gleiches Anwendungsgebiet zugelassen sein muss. Das hält der vfa für kritisch, da es durchaus Unterschiede in den zugelassenen Anwendungsgebieten zwischen Referenzprodukten und Biosimilars sowie zwischen den Biosimilars untereinander geben kann. Diese Unterschiede sind zum einen darauf zurückzuführen, dass ein Biosimilar-Hersteller nicht alle Indikationen des Referenzprodukts per Extrapolation bei der europäischen Zulassungsagentur EMA beantragt/beantragen muss. Zum anderen sind auch unterschiedlich lange Patentlaufzeiten für die verschiedenen Indikationen ein Grund, sodass ein Austausch in der Apotheke – wenn nur ein Anwendungsgebiet übereinstimmen muss – zu nicht tolerierbaren Patentrechtsverletzungen führen kann.

Davon völlig unbenommen haben die Apotheker:innen zudem keine Kenntnis von der jeweiligen Erkrankung, für die die Patient:innen ihre Verordnung erhalten haben, da diese

nicht auf dem Rezept vermerkt ist, und die Patient:innen in der Apotheke diesbezüglich nicht auskunftspflichtig sind. Dies könnte unter anderem auch dazu führen, dass ein Biopharmazeutikum ausgetauscht wird und dann das Austauschpräparat in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet, also off-label, eingesetzt wird. Das kann so wegen der damit einhergehenden Risiken für Patient:innen nicht gewollt sein.

Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e. V. (VZA)

Im Bereich der Abgabe der Biologika als Fertigarzneimittel an den Patienten ist hinsichtlich der Frage der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete der Position B1 + B2 klar der Vorzug zu geben, da Apotheken andernfalls in patentrechtliche Auseinandersetzungen geraten. [...]

Nicht selten ist den Apotheken wegen der Schwere der Erkrankung des Patienten, der mit Biologika behandelt wird, auch die konkrete Indikation bei der Abgabe eines Fertigarzneimittels bekannt. Die Apotheken in solch einem Fall anzuhalten, diese Arzneimittel patentrechtswidrig und arzneimittelrechtlich betrachtet als Off-Label-Use abzugeben, obwohl es zugelassene Präparate für die Indikation des jeweiligen Patienten gibt, birgt zusätzlich die Gefahr der Haftung der Apotheke für den Off-Label-Use mit sich. Position A ist daher klar zu verwerfen.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

[...] Weiterhin ist zu entscheiden, ob das verordnete und das abgegebene Arzneimittel für ein gleiches Anwendungsgebiet ODER das abgegebene Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen ist.

Der G-BA führt in den Tragenden Gründen aus, dass ein Biosimilar in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen sei, aber in Ausnahmefällen auch weniger Indikationen oder Anwendungsarten haben könne, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen in manchen EU-Ländern. Auch können Indikationen fehlen, da die erforderliche Dosisstärke nicht verfügbar sei (z. B. pädiatrische Indikationen).

Die AkdÄ weist darauf hin, dass dies grundsätzlich richtig ist. Allerdings war bis dato kaum ein Biosimilar in der EU zum Zeitpunkt seiner Zulassung für alle Indikationen des Referenzarzneimittels zugelassen. Auch zwischen einzelnen Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel bestehen z. T. erhebliche Unterschiede bezüglich der zugelassenen Indikationen [10].

Aus wirtschaftlichen Gründen erfolgt die Markteinführung in der Regel zeitnah nach der Zulassung. Ein Biosimilar würde nach dem neuen § 40b sofort für die automatische Substitution zur Verfügung stehen, sobald es auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar ist. Dies würde bedeuten, dass Patienten, die seit Jahren ein Referenzarzneimittel bzw. ein Biosimilar erhalten, ein anderes Biosimilar bekommen könnten, bei dem die jeweilige Erkrankung des Patienten nicht einmal in der Gebrauchsinformation des Arzneimittels erwähnt ist. Es ist sicherlich nachvollziehbar, dass ein Patient mit z. B. rheumatoider Arthritis verunsichert wäre, wenn das Arzneimittel, das er in der Apotheke bekommt, z. B. nur bei chronischer lymphatischer Leukämie zugelassen ist (z. B. bei Rituximab-Biosimilars). Um etwaige Verunsicherung und die damit verbundenen Adhärenzprobleme und Nocebo-Effekte zu vermeiden, muss das Arzneimittel, das abgegeben wird, mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein.

Dabei geht es nicht um die Frage, ob ein Biosimilar zum Zeitpunkt der Abgabe/des Austausches in der Apotheke in der nicht zugelassenen Indikation wirksam oder sicher ist. Auch wenn die Arzneimittelsicherheit als gegeben anzunehmen ist, würde die

Arzneimitteltherapiesicherheit kompromittiert werden, wenn Patienten biologische Arzneimittel erhalten, die nicht für ihre Erkrankung zugelassen sind.

Auch wenn das Verfahren zur Erweiterung der Anwendungsgebiete von Biosimilars formal arzneimittelrechtlich dem auch für Generika einschlägigen Verfahren entspricht, wie in den Tragenden Gründen ausgeführt wird, kann daraus nicht geschlussfolgert werden, dass es angemessen sei, in der Folge auch für Biosimilars die gesetzliche Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V anzuwenden. Biosimilars sind keine Generika, aus Gründen, die schon mehrfach von der AkdÄ ausgeführt worden sind [11]. Somit ist es aus Sicht der AkdÄ weder zweckmäßig noch zulässig Regelungen, die bei Generika Anwendung finden, auf Biosimilars zu übertragen, ohne ihre Folgen für die Arzneimitteltherapiesicherheit, die Therapietreue und das Patientenwohl gründlich zu hinterfragen.

Zudem würde die Annahme der Position B1 + B2 lediglich eine zeitlich begrenzte Einschränkung der Substituierbarkeit bei den meisten Biologika/Biosimilars einführen. Wie der G-BA in den Tragenden Gründen ausführt, werden die initial aus patentrechtlichen Gründen nicht zugelassenen Indikationen des Referenzarzneimittels für die jeweiligen Biosimilars nachträglich erweitert, wenn der (Verwendungs-)Patentschutz ausgelaufen ist. Mit solchen nachträglichen Erweiterungen um zusätzliche Anwendungsgebiete würde das jeweilige Biosimilar automatisch austauschbar in allen Indikationen des Referenzarzneimittels werden. Gleichzeitig wäre die Gefahr für die bereits erwähnten Adhärenz- und Nocebo-Probleme, die bei Biologika/Biosimilars per se auftreten können, zumindest nicht erhöht.

Nocebo-Effekte umfassen negative Reaktionen auf pharmakologisch inerte Interventionen im Forschungssetting und negative Effekte bei aktiven Behandlungen in der klinischen Forschung oder in der Praxis, einschließlich neuer oder sich verschlechternder Symptome und Nebenwirkungen, die nicht auf die pharmakologische Wirkung der Behandlung selbst zurückzuführen sind, sondern auf der Basis von Wissen und Erwartungen des Patienten und des behandelnden Arztes über die schädlichen Auswirkungen einer Therapie entstehen. Zahlreiche persönliche, psychosoziale, neurobiologische und kontextuelle/umweltbezogene Faktoren tragen zur Entstehung von Nocebo-Effekten bei, die die Lebensqualität und die Therapieadhärenz beeinträchtigen können. In vielen klinischen Studien wurden sog. Nocebo-Effekte durch die Umstellung der Therapie mit einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar berichtet [12,13,14,15]. Sie treten in offenen Studien häufiger als in doppelblinden Studien auf und führen zu frühzeitigen Therapieabbrüchen aufgrund von häufig nicht objektivierbarem Wirkverlust oder Nebenwirkungen.

Aus Sicht der AkdÄ wäre Position B1 + B2 eine gute Lösung, um die Akzeptanz von Biosimilars bei den Patienten zu verbessern und dabei das Risiko für Nocebo-Effekte nicht zu erhöhen.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Die DGKJ spricht sich dafür aus, dass das alternativ abzugebende Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete und zugelassenen Altersgruppen des verordneten Arzneimittels zugelassen sein muss.

11 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2021): Leitfaden Biosimilars. 2. Auflage, Version 1.0.

12 Odinet JS et al. (2018): The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. J Manag Care Spec Pharm, 24(10):952-959.

13 Boone NW et al. (2018): The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. Eur J Clin Pharmacol, 74(5):655-661.

14 Tweehuysen L. et al. (2018): Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. Arthritis Rheumatol, 70(1):60-68.

15 Kravvariti E. et al. (2018): Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. Nat Rev Rheumatol;14:727-40.

Die Europäische Kinderarzneimittelverordnung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006) trat 2007 in Kraft u. a. mit dem Ziel, die Zahl an für Kindern zugelassenen und somit auf Wirksamkeit und Sicherheit geprüften, neuen Medikamenten zu erhöhen. Pharmazeutische Unternehmer sind verpflichtet im Rahmen der Entwicklung für Erwachsene ein pädiatrisches Prüfkonzept (PIP) mit dem Pädiatrischen Komitee der EMA abzustimmen. Mittlerweile wird das pädiatrische Entwicklungsprogramm der Originatoren von Biosimilars zunehmend entsprechend eines solchen PIPs durchgeführt. Dabei wird besonderer Wert darauf gelegt, dass für die Zielpopulation auch altersentsprechende Darreichungsformen entwickelt werden, da bekannt ist, dass das Anpassen (z. B. Verdünnen) von Erwachsenenformulierungen mit einem erhöhten Risiko für Medikationsfehler einhergeht.

Ist das Ersatzpräparat nur für mindestens eine Indikation oder auch nur für Erwachsene zugelassen oder gibt es keine altersentsprechende Formulierung, besteht die Gefahr, dass 1) wichtige pädiatrische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit fehlen, 2) die für die pädiatrischen Patienten notwendigen Dosierungen nicht korrekt verabreicht werden können und 3) die Darreichungsform bzw. die Devices für den Patienten inadäquat sind. Ein Austausch der Kinderformulierung eines Originatorpräparates gegen die Erwachsenenformulierung eines Biosimilarproduktes sollte aus Gründen der Arzneimittelsicherheit nicht erfolgen, da dies ein erhöhtes, nicht kontrollierbares Risiko für die Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimitteltherapie in dieser vulnerablen Gruppe bedeuten würde und dadurch auch die Bemühungen und Zielsetzung der Europäischen Kinderarzneimittelverordnung untergraben würden.

Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Kompetenznetz Darmerkrankungen e. V., gemeinsam mit Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD), Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V. (BDRh) und Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e. V. (bng)

Ein Austausch darf nur erfolgen, wenn das Austauschpräparat auch für das den Patienten betreffende Anwendungsgebiet zugelassen ist (Position B1 + B2 wird zugestimmt).

Um bei einem möglichen Austausch auf Apothekenebene von Biologika bei Patient*innen keine Irritationen und negativen Effekte wie den Nocebo-Effekt bei der weiteren Behandlung aufkommen zu lassen, und die Adhärenz zur Medikamenteneinnahme nicht zu mindern, ist es dringend zu fordern, dass ein Austausch zwischen solchen Präparaten nur erfolgen kann, wenn im Label des Austauschpräparates die jeweilige Zulassung für das entsprechende Krankheitsbild des Patienten enthalten ist.

DGHO

Beide Vorschläge (A: für ein gleiches Anwendungsgebiet, B1 + B2: mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels) sind für uns akzeptabel.

3.1.1.3 Weitere Einwände

ratiopharm GmbH (ratiopharm)

Auf S. 5 der Tragenden Gründe wird zur Position B1 + B2 nachvollziehbar ausgeführt, dass bei biotechnologischen Arzneimitteln die Extrapolation auf ein neues Anwendungsgebiet nicht ohne weiteres möglich ist, sondern zum Teil nur unter qualifizierten Voraussetzungen stattfinden kann. [...] Bedenklich ist, wenn die Bedenken, die unter Position B1 + B2 dargestellt werden, ausschließlich in den Tragenden Gründen diskutiert werden, aber keine Abbildung im Parapherentext des neuen § 40b des Entwurfs finden.

Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland)

Die vorgeschlagene Position A verlangt ein gleiches Anwendungsgebiet des Biosimilars. Es ist aber nicht festgehalten, dass dieses deckungsgleiche Anwendungsgebiet von verordnetem Arzneimittel und abzugebendem Arzneimittel das des betroffenen Patienten sein muss. Nach dem Verständnis des Wortlautes könnte auch ein Biosimilar (als abzugebendes Arzneimittel), was für Anwendungsgebiet 1 und 2 zugelassen ist, das verordnete Arzneimittel des Patienten ersetzen, wenn Anwendungsgebiet 1 deckungsgleich mit dem verordneten Arzneimittel ist, der Patient tatsächlich aber in einem anderen Anwendungsgebiet als 1 oder 2 durch das verordnete Arzneimittel versorgt ist.

Dies ist bei dem Wortlaut der Position B1 + B2 ausgeschlossen, da das Biosimilar (als abzugebendes Arzneimittel) mindestens die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels abdecken muss. Die oben beschriebenen Risiken der Reaktion des Patienten auf die Umstellung bestehen jedoch auch in diesem Fall, wenn der Austausch ohne die Einbindung und Überwachung des Arztes erfolgt. Zudem ist mit der Regelung ein Mehrfachtausch denkbar, beispielsweise wenn sich Preisänderungen bei dem nach Austausch gegebenen Arzneimittel ergeben. Preisänderungen sind jederzeit denkbar und würden im schlimmsten Fall zu einer ständigen Umstellung führen, wenn beispielsweise Rabattvereinbarungen zu den in Rede stehenden Biosimilars bzw. Originären mit der Krankenkasse getroffen werden.

BIO Deutschland fordert daher, eine Umstellung nur zuzulassen, wenn ein erhöhtes Risiko auch für Nebenwirkungen ausgeschlossen ist. Eine ständige Umstellung sollte ausgeschlossen werden.

Bundesverband Deutscher Ophthalmochirurgen e. V. (BDOC)

Der Apotheker ist außerhalb des „ärztlichen Zuständigkeitsbereichs“ und aufgrund fehlender Einbindung in die unmittelbare Therapie keinesfalls in der Lage, eine „sachgerechte“ Entscheidung, wie sie der GBA fordert, über den Austausch von Referenzarzneimittel durch Biosimilars zu treffen.

Dies würde umso mehr gelten, wenn das Biosimilar nicht für alle Anwendungsgebiete des Biologikums zugelassen ist, da der Apotheker aus der Verordnung nicht erkennen kann, für welche Indikation das Medikament angewendet werden soll.

Eine Ersetzungsbefugnis des Apothekers in der Augenheilkunde wird den Besonderheiten der Makulatherapie deshalb nicht gerecht und ist abzulehnen.

Bevor Apotheken durch den geplanten § 40b AM-RL zu einer automatischen Ersetzung von VEGF-Hemmern durch Biosimilars verpflichtet werden, muss der Substitutionseffekt von Biologika untereinander sowie mit Biosimilars zunächst in Studien aufgeklärt werden.

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Ein Austausch der biologischen Therapie durch den Apotheker darf nur entsprechend der Zulassung des Medikamentes und ohne Substanzwechsel erfolgen. Da dem Apotheker in der Regel jedoch nicht die Diagnose bekannt ist, kann er diese Voraussetzung nicht erfüllen. Diskussionen wie sie sich bei Ranibizumab (Lucentis®), Bevacizumab (Avastin®) zur Therapie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) ergeben, dürfen nicht auftreten. 2014 wurden neun Studien ausgewertet, bei der die Sicherheit beider Wirkstoffe verglichen wurde. Als Ergebnis kamen die Forscher zum Schluss, dass gegenüber dem teureren Ranibizumab (Lucentis®; zugelassen) Bevacizumab (Avastin®, off label) gleich wirksam sei und kein erhöhtes Risiko für Todesfälle oder schweren Nebenwirkungen zeige [16]. D. h. aus therapeutischer, jedoch nicht aus juristischer Situation sind diese Medikamente kompatibel.

16 Moja L. et al. (2014): Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7. Art. No.: CD011230. DOI: 10.1002/14651858.CD011230.

3.1.2 Möglichkeit(en) des Ausschlusses der Ersetzung durch den Arzt

3.1.2.1 Unterstützung von Position A

3.1.2.2 Unterstützung von Position B1 + B2

AbbVie

Die intendierten Ausnahmeregelungen zur automatischen Substitution sind zu unterstützen, greifen aber in Form von Position B1 + B2 („*oder ein Arzneimittel verordnet hat, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht.*“) zu kurz. [...]

Das Recht für Ärzte, die automatische Substitution durch Setzen des „aut-idem-Kreuzes“ zu unterbinden, ist zweifellos zu unterstützen. Schließlich obliegt die Entscheidung über die passende Arzneimitteltherapie dem Arzt. Durch die Option, die automatische Substitution zu unterbinden, wird dem Einschnitt in die ärztliche Therapiefreiheit zumindest bedingt entgegengewirkt.

Biogen GmbH (Biogen)

Aufgrund der abweichenden chemischen/physikalischen Arzneimittelstabilität, deren Handhabung sowie der Materialunterschiede, sowie der Tatsache, dass Biosimilars ähnlich, aber nicht identisch sind, ist Absatz 1 in der vorliegenden Form ungeeignet, um den zuvor erläuterten Sicherheitsbedenken Rechnung zu tragen. Daher unterstützen wir an dieser Stelle die Position B1 + B2, welche fordert, dass eine automatische Substitution der der Apotheke zu unterbleiben hat, sofern für das verordnete Arzneimittel eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht.

Celltrion

Celltrion stimmt dem Vorschlag zu, dass die Pflicht zur Umstellung entfällt, sofern die Ärztin oder der Arzt die Ersetzung durch ein biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel ausgeschlossen hat oder eine Vereinbarung nach § 130a Abs. 8 SGB V für die Krankenkasse besteht. Zudem sehen wir es aber nicht als gerechtfertigt an, von dem Ausschluss der Ersetzung bei rabattierten Fertigarzneimitteln in parenteralen Zubereitungen im Bereich der Onkologie (§ 130a Abs. 8a SGB V) abzusehen, wie in den Tragenden Gründen dargelegt. Zwar erscheint der Ansatz auf den ersten Blick pragmatisch in Bezug auf die Vermeidung von Verwürfen, jedoch sollte gerade im Bereich der Onkologie besondere Sorgfalt beim Einsatz von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln vorherrschen. Ein unregelmäßiger Austausch, der dazu führen kann, dass mit jeder Gabe der Patientin oder dem Patienten ein anderes biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel verabreicht wird, sollte unbedingt vermieden werden, da der mehrfache Wechsel zwischen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nicht ausreichend untersucht ist. Zudem muss auch hier sichergestellt werden, dass die biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel nur in zugelassenen Indikationen eingesetzt werden. Dies wird auch nicht dadurch geheilt, dass die Ärztin oder der Arzt die Gabe der Zubereitung überwachen. Gerade bei der Herstellung von Zubereitungen hätten die Ärztin/der Arzt ja kaum mehr die Möglichkeit eine Änderung einzufordern, da die Zubereitung insgesamt deutlich teurer sein kann als die potenziellen Einsparungen beim Verwurf.

Absatz 1, Position B1 + B2 muss daher wie folgt formuliert werden „*oder ein Arzneimittel verordnet hat, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 oder Absatz 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht.*“

[...] Absatz 1 führt aus, dass die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Arzneimittels für die Konstellationen „aut idem“ und Rabattvertragsarzneimittel nach § 130a SGB V nicht gilt. Die Formulierung „Pflicht zur Ersetzung“ legt nahe, dass es aber immer noch im Ermessen der Apothekerin / des Apothekers liegt, eine Substitution vorzunehmen. Besser wäre eine

Formulierung in Absatz 1, die den Austausch in diesen beiden Konstellationen ausschließt: „Die Apothekerin/der Apotheker darf nicht ...“.

In der mündlichen Anhörung wird Position B1 + B2 vom Vertreter erneut unterstützt, da es sich bei rabattierten Arzneimitteln um wirtschaftliche Arzneimittel handle und durch den unterbleibenden Austausch Konstanz der Therapie für den Patienten sichergestellt werde. Auf die Frage, inwiefern dieser Ersetzungsausschluss vor dem Hintergrund möglicher Lieferengpässe gerechtfertigt werden könne, erwidert der Vertreter, dass zu allen rabattierten Arzneimitteln Lieferverträge mit den Krankenkassen bestünden und es in dem Bereich eigentlich keine Versorgungsengpässe gäbe.

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GlaxoSmithKline)

Wie der G-BA außerdem bereits unter „zu Absatz 1, Position B1/B2“ aufführt, ist eine wirtschaftliche Verordnung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln durch die Verordnung eines Arzneimittels nach § 130a Absatz 8 SGB V bereits hergestellt. Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin sind mit Verordnung eines rabattierten Biologikums dem Gebot der wirtschaftlichen Verordnung in der nach § 40a Absatz 2 dieser Richtlinie vorgesehenen Form nachgekommen. Einer Substitution auf Apothekenebene bedarf es daher nicht. Da der Biologika/Biosimilar-Markt flächendeckend rabattvertragsgeregelt ist, ist die Wirtschaftlichkeit entsprechend hergestellt.

Hexal

Wir schließen uns der Position B1 + B2 an dieser Stelle an. Im Kontext des bereits beschlossenen § 40a AM-RL soll der behandelnde Arzt sowohl bei der Verordnung als auch bei der Umstellung von biologischen Arzneimitteln einer wirtschaftlichen Verordnung insbesondere dadurch entsprechen, dass die Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel ein- bzw. umgestellt werden. Im § 40a Abs. 2 AM-RL wird ein preisgünstiges Arzneimittel als ein Arzneimittel definiert, für das eine Vereinbarung nach § 130a Abs. 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse des Versicherten besteht.

Entspricht die Verordnung des behandelnden Arztes – aus welchen Gründen auch immer – den Anforderungen an für eine wirtschaftliche Verordnung von biologischen Arzneimitteln nach § 40a AM-RL, ist im gleichen Zuge die Maßgabe des geplanten § 40b Abs. 1 AM-RL erfüllt, dass Apotheken bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel an Versicherte zur Abgabe eines wirkstoffgleichen, preisgünstigen Arzneimittels verpflichtet sind. Ein (weiterer) Austausch ist nicht mehr notwendig, da das verordnete Arzneimittel bereits preisgünstig und wirtschaftlich ist.

Insbesondere eine wirtschaftliche Therapieentscheidung, die im Sinne des § 40a AM-RL von dem behandelnden Arzt getroffen worden ist, sollte nicht durch eine automatische Substitution in der Apotheke revidiert werden. Erstens würde dadurch der Sinn und Zweck des § 40a AM-RL in Frage gestellt werden. Zweitens besteht kein ökonomischer Zwang für den Austausch auf ein anderes Arzneimittel, das aufgrund ähnlicher Rabattvertragsstrukturen keinen finanziellen Vorteil für die GKV bietet. Vor diesem Hintergrund würde sich der mit einer Substitution zwangsläufig verbundene Eingriff in die Therapiehoheit des Arztes – die mit seiner Verantwortung und letztlich Haftung korrespondiert – als unverhältnismäßig darstellen.

[...] Rabattvertragskonforme Verordnungen des Arztes sollten keine weitere Substitutionspflicht nach sich ziehen.

Lilly

Lilly begrüßt den unter § 40b (1) gemachten Vorschlag zur Aussetzung der Pflicht zur Ersetzung des verordneten Arzneimittels, soweit eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht (Position B1 + B2).

Auf die Frage in der mündlichen Anhörung, inwiefern dieser Ersetzungsausschluss vor dem Hintergrund möglicher Lieferengpässe gerechtfertigt werden könne, erwidert die Vertreterin, dass bei Versorgungsengpässen auch eine Rücksprache mit dem verordnenden Arzt oder der verordnenden Ärztin möglich wäre.

Medice

Die Position B1 + B2 sieht weiterhin vor, dass die Apotheke nicht zum Austausch verpflichtet ist, wenn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin ein Arzneimittel verordnet hat, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht. Hier würden wir einen Schritt weitergehen und explizit auch im Beschlusstext aufnehmen, dass der Apotheke in solchen Fällen eine Ersetzung untersagt ist, sofern es keine Gründe gibt, die eine Belieferung mit dem verordneten Arzneimittel verhindern (Lieferunfähigkeit, Akutversorgung, Notdienst o. ä.). Aus den Tragenden Gründen geht hervor, dass B1 + B2 ebenfalls auf eine Untersagung abstellen, ein pragmatisches Abweichen im dringenden oder unvermeidbaren Falle sollte aber ermöglicht werden.

Eine solche Regelung reduziert automatisch die Notwendigkeit, ein aut idem-Kreuz zu setzen, wenn der Arzt oder die Ärztin auf Basis eines aktuellen Datenstands ein rabattiertes Arzneimittel verordnet (Prüfaufwand nimmt ab). Ferner sinkt das Risiko, dass es zu den befürchteten negativen Folgen eines Austauschs kommt (wie Anwendungsfehler, Nicht-Adhärenz, Nocebo-Effekte), wenn „ohne Not“ ein alternatives ebenfalls rabattiertes Arzneimittel abgegeben wird. Das wirkt sich wiederum positiv auf die Kosten aus, die in einer solchen Konstellation, ebenfalls unnötigerweise, durch Aufklärung, Dokumentation oder Information des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin unter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen anfallen würden.

Novartis

Der Hinweis auf die Nicht-Austauschbarkeit durch ein Arzneimittel, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht, und wie bereits in § 40a zur wirtschaftlichen Verordnung verankert, ist durch die Position B2 vertreten, die Novartis unterstützt.

Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Wir unterstützen die Position B1 + B2 in Absatz 1 Satz 4. Es darf keine Ersetzung von verordneten Produkten, für welche eine Rabattvereinbarung nach § 130a (8) SGB V vorliegt, erfolgen. Mit einer Verordnung eines Arzneimittels nach § 130a Absatz 8 SGB V wird bereits die Vorgabe des § 40a Absatz 2 dieser Richtlinie erfüllt.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)

Es bedarf einer Klarstellung, dass biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit einem Rabattvertrag nicht substituiert werden müssen – unabhängig vom Listenpreis. Diese Klarstellung wird durch die Position B1 + B2 sinnvoll abgebildet und wird daher von Sanofi unterstützt. Diese Klarstellung führt auch zu einer Vereinheitlichung mit § 40a.

ABDA

Darüber hinaus befürworten wir die Regelung (Position B1 + B2), dass die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Arzneimittels nicht gilt, sofern ein Arzneimittel verordnet wurde, für das der Apotheke eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse bekannt ist.

Pro Generika

Zurecht verweisen die Positionen B1 + B2 darauf, dass eine Substitution unterbleiben soll, wenn bereits ein Arzneimittel verordnet wurde, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht. So gelten die rabattierten Arzneimittel nach § 40a Absatz 2 AM-RL „vorrangig“ als preisgünstige biotechnologisch

hergestellte biologische Arzneimittel, auf die Ärzte ihre Patienten ein- und ggf. umstellen sollen. Das ärztlich vorgenommene Ein- bzw. Umstellen unter Beachtung dieser Vorgabe des G-BA inkludiert die nach § 40a Absatz 3 AM-RL vorgegebene Information und Aufklärung des Patienten und Einweisung in die Handhabung eines (ggf. anderen) Devices. Eine bei Einlösung der Verordnung vorgenommene Substitution mit anderslautenden Informationen durch den Apotheker wäre hochgradig geeignet, Patienten aktiv zu verwirren.

Die Ersetzung eines bereits nach § 130a Absatz 8 SGB V rabattierten Produktes gegen ein anderes ebenfalls rabattiertes ist zudem nicht sinnvoll durch den Apotheker vorzunehmen, da ihm die Konditionen der Verträge nach § 130a Absatz 8 SGB V nicht bekannt sind und somit keine Möglichkeit bestünde, das kostengünstigere Produkt auszuwählen. Aufgrund des Unvermögens zu beurteilen, welches der zur Auswahl stehenden Produkte kostengünstiger ist, wäre einer Verpflichtung des Apothekers zur Substitution eines unter Einhaltung der Vorgaben des § 40a Absatz 2 AM-RL verordneten biologischen Arzneimittels nicht sinnvoll nachzukommen.

Bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln wurde die Frage diskutiert, ob die Wirtschaftlichkeit vorrangig durch das Vorhandensein eines Rabattvertrages hergestellt wird. Dies wurde vom G-BA in der Bewertung der eingegangenen Stellungnahmen bejaht: „Ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrigt sich in diesen Fällen, da die Wirtschaftlichkeit insofern über die Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten hergestellt wird.“

Durch die bereits hergestellte Wirtschaftlichkeit mangelt es neben der geschilderten Sinnhaftigkeit auch an der Notwendigkeit der Substitution bereits rabattierter Produkte untereinander.

vfa

Produkte unter Rabattvertrag: Auch wenn der von den Apotheker:innen zu beachtende Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V bereits regelt, dass biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, die einem Rabattvertrag unterliegen, vorrangig abzugeben sind (da sie als wirtschaftlich gelten), so ist die Formulierung des Beschlusstextes nicht hinreichend eindeutig. Die unterschiedlichen Positionen im Beschlusstext weisen zudem darauf hin, dass auch die Bänke des G-BA sich hier nicht einig waren. Daher bedarf es einer Klarstellung in § 40b Absatz 1, wonach eine Ausnahme von der Substitution für Arzneimittel aufgenommen wird, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V geschlossen wurde. Diese Klarstellung ist durch die Position B1 + B2 sinnvoll abgebildet.

VZA

Position B1 + B2 sowie die Tragenden Gründe auf S. 3 deuten an, dass die Apotheke künftig die Ersetzung eines Biologikums als Fertigarzneimittel nicht vornehmen soll, wenn der Arzt ein Biologikum, das unter einen Rabattvertrag nach § 130a Absatz 8 SGB V fällt, namentlich verordnet hat. Damit verbleibt in solch einem Fall – neben der Option des Setzens eines Autidem-Kreuzes – die Therapiehoheit in diesem hochsensiblen Bereich beim Arzt, der den Patienten und seine Krankengeschichte kennt. Das ist zu begrüßen.

Im Wortlaut der unter B1 + B2 vorgeschlagenen Regelung unter II. (1) muss der Regelungswille noch besser zum Ausdruck gebracht werden. Der G-BA könnte wie folgt formulieren:

„Die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels gilt nicht, soweit der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin ein Arzneimittel verordnet hat, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht.“

Klar wäre damit auch, dass sich die Rabattverträge nach § 130a Absatz 8 SGB V im Fertigarzneimittelbereich nicht mehr vorrangig an die Apotheken richteten, sondern an die

Ärzte, die die Rabattverträge im Rahmen der Verordnung schon entsprechend im Interesse der Patienten berücksichtigen können. Der Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V zwischen GKV-SV und DAV müsste diesen Aspekt dann nachvollziehend regeln. Der mehrfache, bislang nicht untersuchte Switch in der Apotheke kann durch die Ärzte somit vermieden werden.

AkdÄ

Wenn der Arzt ein biologisches Arzneimittel verordnet hat, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse (= „Rabattpartner“ der Krankenkasse, rabattiertes Arzneimittel) besteht, sollte aus Sicht der AkdÄ ein Austausch in der Apotheke unterbleiben. Die AkdÄ stimmt hierzu der Position B1 + B2 zu.

Mit einer Verordnung eines rabattierten Arzneimittels stellt der Arzt die Wirtschaftlichkeit seiner Verordnung sicher. Ein Austausch wäre in einem solchen Fall völlig zwecklos und würde lediglich die Patienten und ihre Therapietreue negativ beeinflussen. Von einem Austausch bei Verordnung eines rabattierten Arzneimittels könnte lediglich die abgebende Apotheke profitieren, die bei einem höheren Verkaufspreis eines Arzneimittels eine höhere Gewinnmarge (3% des Einkaufspreises nach § 3 AMPPreisV) erzielen würde. Dies darf nicht auf Kosten der Adhärenz und Arzneimitteltherapiesicherheit erfolgen und sollte daher explizit in der AM-RL geregelt werden.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

Verordnete rabattierte Biologika dürfen prinzipiell nicht auf Apothekeneben ausgetauscht werden können (Position B1 + B2 wird zugestimmt).

Hier geht es darum, dass bei den Medikamenten, die eine Zulassung für das gleiche Anwendungsgebiet haben, das Medikament mit einer Rabattvereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V in der Apotheke gegenüber dem verordneten Präparat vorgezogen werden kann, wenn dabei aber auch alle anderen dargestellten Kriterien für die Vergleichbarkeit und Ersetzbarkeit erfüllt wären. Andernfalls würden sich hieraus nachhaltige negative Einflüsse auf die Adhärenz und Wirksamkeit der Medikation ergeben, da es dann nicht abzusehende Probleme bezüglich der Anwendbarkeit und Applikationsformen sowie der Überwachung bei Nebenwirkungen mit Bezug auf das entsprechende Medikament geben würde.

In der mündlichen Anhörung führt ein Vertreter der DGVS aus, dass die Preise der Rabattarzneimittel für den Verordner nicht bekannt sind und insofern bei einer Verordnung derselben von Wirtschaftlichkeit ausgegangen werden müsse.

DGHO

Die Ergänzung „oder ein Arzneimittel verordnet hat, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht“ halten wir für sehr relevant und begrüßen die Änderung. Verpflichtende Vereinbarungen zwischen Kostenträgern und pharmazeutischen Unternehmen sind die Basis einer höheren, auch langfristigen Liefersicherheit und damit einer Versorgung der individuellen Patient*innen mit demselben Präparat.

3.1.2.3 Weitere Einwände

AbbVie

Neben der Ausnahme von rabattierten Arzneimitteln müssen konsequenterweise auch festbetragsgeregelte Arzneimittel als Ausnahmen definiert werden. Schließlich tragen sowohl rabattierte als auch festbetragsgeregelte Arzneimittel zu Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem (und damit zum Ziel des Gesetzgebers) bei.

AMGEN

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin kann in medizinisch begründeten Einzelfällen eine Substitution aufgrund der Würdigung patientenindividueller Umstände durch das Setzen

des Aut-idem Kreuzes ausschließen. Neben dem Einzelfall gibt es aber medizinische begründete Phasen einer Erkrankung, in denen eine Umstellung regelhaft unterbleiben sollte. Dazu zählen z. B. Einstellungsphasen, eine Therapieeskalation bzw. medizinisch begründete Umstellung sowie Phasen einer unzureichenden Krankheitskontrolle. Aber auch lebensbedrohliche Erkrankungen stellen eine Substitution in Frage.

Beispielsweise führt die S2e-Leitlinie zur Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten [17] auf, dass Therapieanpassungen erst nach drei bzw. sechs Monaten nach Therapiebeginn erfolgen sollten, wenn keine Verbesserung bzw. Remission eintrat. Ein Zeitraum von mindestens sechs Monaten ist daher für eine Therapie notwendig, um eine kontinuierliche Behandlung und damit die geforderte Wirksamkeit zu erreichen.

Dies sind vulnerable Umstände, die durch eine besonders enge Führung der Patient:innen gekennzeichnet sind. Eine ggf. ohne Wissen des/der behandelnden Arztes/Ärztin erfolgende Substitution des biotechnologisch hergestellten Arzneimittels sollte daher unbedingt aufgrund der nicht vorhersehbaren klinischen Folgen für den Krankheitsverlauf unterbleiben. In der Konsequenz bedeutet dies, dass der/die behandelnde Arzt/Ärztin in den genannten Situationen regelhaft und nicht nur in medizinisch begründeten Ausnahmefällen die Substitution ausschließen müsste. Dies entspricht nicht der gesetzlichen Regelung zum Substitutionsausschluss. Für diese im klinischen Alltag relevante Konstellation muss eine Lösung gefunden werden, die den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin nicht einem erhöhten Risiko einer Wirtschaftlichkeitsprüfung aussetzt.

Hexal

Der G-BA schreibt in den Tragenden Gründen zum aktuellen Stellungnahmeverfahren, dass allein das zahlenmäßige Ausmaß der mit einem aut-idem Kreuz versehenen Verordnungen allein die Berechtigung zum Ausschluss der Substitution nicht per se in Frage stelle. Zudem legt der G-BA Wert auf den Hinweis, er müsse grundsätzlich davon ausgehen, dass aut-idem Kreuze ohne Beanstandung seitens der regionalen Wirtschaftlichkeitsprüfungen bleiben, solange sie zutreffend medizinisch begründet sind. Dies, obwohl – wie der G-BA selbst schreibt – die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V nicht in die Regelungszuständigkeit des G-BA fallen.

Dieser Hinweis erfolgt offensichtlich deshalb, weil überhaupt nur die Möglichkeit des Arztes, durch Setzen eines aut-idem Kreuzes eine Substitution in bestimmten Fällen sicher zu verhindern, den Wertungswiderspruch zwischen § 40a Abs. 5 AM-RL (Absehen von günstiger Verordnung aus therapeutischen Gründen auf Arzzebene) und der Möglichkeit einer Substitution durch den Apotheker etwas zu relativieren vermag.

Um diesen Wertungswiderspruch wirklich zu beseitigen, müsste das Recht des Arztes die Substitution auszuschließen, jedoch uneingeschränkt bestehen, und zwar auch in faktischer Hinsicht. Dass dies bezweifelt werden muss, ist dem G-BA durchaus bewusst.

Dagegen sprechen die Erfahrungen der letzten Jahre bezüglich der Ausgestaltung der regionalen Arzneimittelvereinbarungen v. a. auch im Zusammenspiel mit Biosimilar-Quoten und den möglichen Regressverpflichtungen von Ärzten, die solche (und ggf. andere) Quoten nicht erfüllen. In nahezu allen KV-Regionen gibt es in den Wirtschaftlichkeits- oder Prüfvereinbarungen rechtliche Hinweise zur Setzung des aut-idem Kreuzes. Beispielsweise definiert die KV-Region Rheinland-Pfalz in der Arzneimittelvereinbarung für unterschiedliche Facharztgruppen Höchstquoten auf aut-idem Verordnungen (u. a. 5% für Rheumatologen, 4,5% für Gastroenterologen, 4% für Hämatologen und Onkologen, 5% für Nephrologen) [20]. Wird das Ziel eingehalten, wirkt es für den Arzt prüfbefreiend. In Mecklenburg-Vorpommern

17 Fiehn, C. et al. (2018): S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Zeitschrift für Rheumatologie 77(S2): 35-53.

gilt unter Umständen, dass wenn eine aut-idem Quote unter 10% erreicht wird, dies zu einer Befreiung von finanziellen Nachforderungen durch die Krankenkassen führt [18]. Es wird also bewusst auf regionaler Ebene gegen aut-idem Verordnungen gesteuert, die zu Einzelfallprüfungen führen können.

Allein die theoretische Möglichkeit für den behandelnden Arzt, durch ein aut-idem Kreuz den Austausch in der Apotheke zu verhindern, ist kein ausreichendes Instrument, um die durch die automatische Substitution aufkommenden Schwierigkeiten hinsichtlich einer nachhaltigen Therapie- und Versorgungsqualität für den Patienten abzufedern. Interessant dabei ist, dass der G-BA auf Basis des eigenen Regulierungsentwurfs offensichtlich selbst mit einem deutlich erhöhten Aufkommen an Substitutionsausschlüssen durch die Nutzung der Nec aut-idem Option auf Arzzebene rechnet.

Medice

Der Arzt/ die Ärztin hat über § 73 Absatz 5 Satz 2 SGB V immer die Möglichkeit, eine Ersetzung aus medizinisch-therapeutischen Gründen auszuschließen. Darauf verweisen bereits § 40 Absatz 3 AM-RL als auch § 40a Absatz 5 AM-RL. Der Passus in § 40b (neu) Absatz 1 ist insofern redundant, zeigt in Verbindung mit den Tragenden Gründen aber auch, dass dem G-BA durchaus bewusst ist, dass das häufige(re) Setzen eines aut idem-Kreuzes im Rahmen von Wirtschaftlichkeitsprüfungen nach § 106 SGB V geprüft wird. [...]

In einigen KV-Bezirken (z. B. Bremen [19], Rheinland-Pfalz [20]) gibt es inzwischen festgelegte aut idem-Quoten. Die Einhaltung dieser aut idem-Quoten wird rein quantitativ analysiert und kann z. B. in Rheinland-Pfalz dazu beitragen, dass sich der Arzt/die Ärztin im Vorfeld von einer Wirtschaftlichkeitsprüfung befreien kann. Selbst wenn Prüfverfahren im Ergebnis nicht in einem Regress münden, weil der Arzt/die Ärztin die gesetzten aut idem-Kreuze medizinisch-therapeutisch begründen kann, so ist doch ein erheblicher Mehraufwand zu erwarten, um zusätzliche aut idem-Kreuze für Biologika nach Inkrafttreten der hier zur Diskussion stehenden Regelungen zu rechtfertigen. Auch diese Verfahren sorgen wieder für Kosten, die anderen Stellen aufgebürdet werden (Prüfeinrichtungen, Ärzten und Ärztinnen). Zudem könnte die Angst vor Regressen bzw. die Angst vor dem Aufwand durch Prüfverfahren in Verbindung mit dem Wunsch, die Therapiehoheit zu wahren und die Abgabe des verordneten Arzneimittels auch ohne aut idem-Kreuz sicherzustellen, dazu führen, dass der Arzt/die Ärztin auf (teurere) Biologika derselben Wirkstoffklasse ausweicht, die noch nicht von einem Austausch in der Apotheke betroffen sein können, da es noch keine Biosimilars zum Referenzarzneimittel gibt. Anlage VIIa weist – entgegen der gesetzlichen Vorgabe – auch diese Präparate aus.

Auch wenn die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA liegt, so dient die AM-RL gleichwohl als Grundlage für diese Prüfungen und eine Missachtung der dort hinterlegten Vorgaben als Aufgreifkriterium für Regressforderungen. Wir fordern den G-BA daher auf, in der Neufassung des § 40b in umgekehrter Richtung vorbeugende Regelungen aufzunehmen, die die Ärzte und Ärztinnen präventiv vor unnötigen Prüfverfahren schützen, wenn sie von den aufgeführten Möglichkeiten Gebrauch machen und die Ersetzung eines biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels ausschließen.

Pfizer

Nach der Position B1 + B2 ist in § 40b (neu) Abs. 1 vorgesehen, dass die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Biologikums nicht gelten soll, wenn u. a. ein Arzneimittel verordnet wurde,

18 Prüfvereinbarung über das Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung in der vertragsärztlichen Versorgung nach § 106 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Mecklenburg-Vorpommern 2020, Anlage 3, § 4 Abs. 5.

19 KV Bremen: Arzneimittelvereinbarung 2022, <https://www.kvhb.de/praxen/abrechnung-honorar/vertraege>

20 KV Rheinland-Pfalz: Arzneimittel-Vereinbarung 2022, Anlage 1: Fachgruppenspezifische Zielquoten, https://www.kv-rlp.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Mitglieder/Vertraege/Arznei-und_Heilmittel/Arzneimittel/Arzneimittelvereinbarung_2022_Anlage_1.pdf

für das eine Vereinbarung nach § 130a Abs. 8 SGB V besteht. Soweit dadurch ausgedrückt wird, dass in Fällen, in denen das verordnete Arzneimittel rabattvertragsgeregelt ist, der Substitutionspflicht Genüge getan ist, ist dies nachvollziehbar. Allerdings entsteht der Eindruck, dass die Apotheke in diesen Fällen das verordnete Arzneimittel zwangsläufig abgeben muss und ihr verboten ist, ein anderes rabattvertragsgeregeltes Biologikum abzugeben. Dies halten wir für rechtlich problematisch:

- Der Abgabevorrang rabattvertragsgeregelter Präparate wird allgemein dahin verstanden, dass in Fällen, in denen bereits das verordnete Arzneimittel rabattvertragsgeregelt ist, die Apotheken ihrer Substitutionspflicht durch Abgabe des verordneten Arzneimittels oder eines anderen rabattvertragsgeregelten Arzneimittels nachkommen können. Das bedeutet, dass grundsätzlich alle Arzneimittel mit einem Rabattvertrag mit der jeweiligen Krankenkasse abgegeben werden können. Insofern besteht ein Wahlrecht der Apotheke. Hierzu verweisen wir auf den Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V (Stand: 1. Oktober 2021), wo es in § 11 Abs. 1 Satz 3 heißt: *„Treffen die Voraussetzungen nach Sätze 1 und 2 bei einer Krankenkasse für mehrere rabattbegünstigte Fertigarzneimittel zu, kann die Apotheke unter diesen wählen.“* Warum dies vorliegend anders sein sollte, ist nicht erkennbar.
- Alles andere würde im Übrigen zu einem nicht zu rechtfertigenden Eingriff in den Markt führen. Derjenige Hersteller eines Biosimilars, der als Erster einen Rabattvertrag mit einer Krankenkasse schließt, hätte einen nicht zu rechtfertigenden Vorteil. Zu Beginn wäre dieser „First mover“ – so ist es die Regel – neben dem Original die einzige austauschbare Alternative, und da die Originalprodukte zumeist nicht sofort Rabattverträge schließen, würden die Patienten aufgrund der automatischen Substitution in der Apotheke mit dem rabattierten Biosimilar versorgt. Würde später auch für das Original ein Rabattvertrag bestehen, könnte dieses Präparat jedoch nicht durch die Apotheken abgegeben werden, wenn der Arzt das Biosimilar verordnet hätte. Für diese Ungleichbehandlung ist keine Rechtfertigung ersichtlich, zumal diese Regelung auch künstliche Anbietermonopole schaffen und die Versorgungssicherheit in Deutschland gefährden würde.

ratiopharm

Der Arzt kann durch den sachbezogenen Ausschluss der Substitution Risiken für besondere Patientengruppen vermeiden. Hier übernimmt er dann allerdings die Wirtschaftlichkeitsverantwortung für seine Verordnung. Der Paragraphentext des § 40b des Entwurfs gibt dem Arzt jedoch für den Substitutionsausschluss keinerlei Rückhalt. Nur in den Tragenden Gründen heißt es, dass allein das zahlenmäßige Ausmaß eines Substitutionsausschlusses die Berechtigung zum Ausschluss der Substitution nicht per se in Frage stelle. Da der Arzt jedoch in dem Paragraphentext keine Grundlage für die Sachbezogenheit eines Substitutionsausschlusses findet, leistet der Entwurf keine ausreichende Gewähr dafür, dass dem Qualitätsgebot der Vorrang vor reinen Kosteninteressen eingeräumt wird.

ABDA

Wir begrüßen die Ausführungen der Position B2 in den tragenden Gründen, wonach der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar und zurück bisher nur sehr wenig untersucht worden ist und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen; wir teilen diese Bedenken.

Gleichwohl wir diese Bedenken teilen und mehrfache, rabattvertragsgesteuerte Therapiewechsel, v. a. im Sinne der Therapietreue, zu vermeiden sind, liegen dem Apotheker oder der Apothekerin keinerlei valide Informationen zur Verifizierung eines mehrfachen

Therapiewechsels aufgrund medizinischer Notwendigkeit vor. Eine ärztlich begleitete Umstellung allein durch Verordnung eines Arzneimittels nach § 130a Absatz 8 SGB V sicherzustellen, ist unzureichend. Vielmehr bedarf es auch hierzu eines rechtssicheren Rahmens, der den Informationsaustausch notwendiger patientenindividueller Aspekte, einschließlich der Medikationshistorie, zwischen verordnendem Arzt und abgebender Apotheke garantiert. Eine IT-unterstützte Lösung hierzu könnte zukünftig bspw. in der Nutzung der elektronischen Patientenakte liegen.

BAH

Die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Arzneimittels soll nicht gelten, sofern bereits eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht. Sofern diese Regelung beschlossen würde, wäre allerdings zu beachten, dass sie nicht ausschließen sollte, dass die Apotheke im Versorgungsfall austauschen könnte, sofern das Rabattarzneimittel nicht verfügbar wäre.

[...] Der G-BA erläutert in den Tragenden Gründen, dass er grundsätzlich davon ausgehe, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „Aut idem“- Kreuz im Ergebnis der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106b SGB V ohne Beanstandung bliebe und der behandelnde Arzt z. B. die Nichthandhabbarkeit eines anderen Devices bei der Applikation des Arzneimittels berücksichtigen könne. Dem ist, ebenso wie die Angabe von pharmazeutischen Bedenken durch die abgebende Apotheke, nicht so. Die sogenannte Aut-idem-Quote ist neben der Biosimilar-Quote oder der Generika-Quote in vielen Arzneimittel- und Zielvereinbarungen (siehe Facharztbezogene Zielquoten aus der Arzneimittelvereinbarung der KV Rheinland-Pfalz) [20] ein Ordnungssteuerungsinstrument, das rein quantitativ ausgerichtet ist. Der Vertragsarzt ist dahingehend informiert, dass ihn das Setzen eines Aut-idem-Kreuzes von der Wirtschaftlichkeitsprüfung ausnehmen wird, sofern er die o. g. Ziele erreicht bzw. eingehalten hat.

Zudem ergeben sich aus den Hinweisen nach § 40a AM-RL in Verbindung mit Anlage VIIa für den verordnenden Arzt keine Informationen darüber, ob z. B. das zum Austausch anstehende Arzneimittel ein anderes Device als das verordnete Arzneimittel benötigt und hier gegebenenfalls noch eine zusätzliche (von der Krankenkasse zu genehmigende) Hilfsmittelverordnung für die Versorgung des Patienten notwendig ist. Ergo ist hier die Annahme, der Arzt könne patientenindividuell entscheiden ein Trugschluss, der die Arzneimitteltherapiesicherheit und die Versorgung der Patienten erschwert, wenn nicht gar gefährdet.

Pro Generika / AG Pro Biosimilars

Wir begrüßen die mit den Ausführungen zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V intendierte Stärkung der ärztlichen Therapiehoheit hinsichtlich der Berücksichtigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte (z. B. Handhabung eines anderen Devices) bei einer etwaigen Entscheidung, eine Substitution in der Apotheke zu unterbinden.

AkdÄ

Der G-BA weist in den „Tragenden Gründen“ zur vorgelegten Änderung der AM-RL darauf hin, dass der behandelnde Arzt insoweit auch in medizinisch begründeten Einzelfällen einer wirtschaftlichen Ordnungsweise unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte (z. B. Handhabung eines anderen Device) entsprechen kann. Aus Sicht des G-BA stellt allein das zahlenmäßige Ausmaß der mit einem „aut idem“-Kreuz ausgestellten Verordnungen in einem Therapiegebiet die Berechtigung zum Ausschluss der Substitution nicht per se in Frage. Gleichwohl merkt der G-BA an, dass die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V zwar nicht in seiner Regelungszuständigkeit liegt, der G-BA aber trotzdem grundsätzlich davon auszugehen hat, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben.

Ob dies durch die GKV umgesetzt wird, ist fraglich. Die AkdÄ möchte daher die Vertragspartner für Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V auffordern, den Hinweisen des G-BA Rechnung zu tragen, und Ärzten die Ausgestaltung der Behandlung mit Biologika durch Ausschluss der Substitution weiterhin zu ermöglichen.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

Das „aut idem-Kreuz“ darf nicht zur breitflächigen Verhinderung eines Biologika-Austausches auf Apothekenebene verwendet werden, da dann dem verordnenden Arzt fälschlicherweise die Wirtschaftlichkeitsverantwortung übertragen würde. [...]

Durch die Regelungen in den Arzneimittelvereinbarungen mit den Krankenkassen wird der Arzt bzw. die Ärztin geradezu gezwungen das Ankreuzen des aut idem-Feldes zu unterlassen. Nach den sogenannten „aut idem-Quoten“ darf der Arzt bei der Ausstellung nämlich eine bestimmte sehr kleine Zahl von aut idem-Kreuzen nicht überschreiten. Kreuzt er das Feld zu häufig an, läuft er Gefahr einen Arzneimittelregress zu erhalten, da er durch dieses aut idem-Kreuz als verordnender Arzt und verordnende Ärztin die volle Wirtschaftlichkeitsverantwortung hierfür übernimmt. In den tragenden Gründen führt der G-BA aus, dass die Ausgestaltung des aut idem-Verfahrens nicht in die Regelungszuständigkeit des G-BA gehöre und dass der G-BA aber grundsätzlich davon ausgehe, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte aut idem-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben würden, wovon man im bisherigen Umgang bei den Wirtschaftlichkeitsprüfungen und Regressverfahren nicht ausgehen kann. Dies müsste sonst im Vorfeld auch auf den Ebenen der Arzneimittelkommissionen der Krankenkassen und KVen übereinstimmend entsprechend geklärt werden.

GKJR / Prof. Dr. Gerd Horneff, Leiter Kinderreumazentrum Sankt Augustin

Führt eine geringere Adhärenz zum (preisgünstigeren) Biosimilar zu einem ungünstigen Therapieergebnis kann dies einen Therapiewechsel zu einem alternativen Biologikum führen, für das kein Biosimilar verfügbar ist, kein Festpreis festgelegt wurde und wodurch sich die Therapiekosten verdoppelt werden.

Vorgeschlagene Änderung: Bei Verordnung eines Biosimilars/Originators eines Arzneimittels mit Festpreis ist der automatische Austausch durch Apotheken nicht zulässig.

3.1.3 Klarstellung zur „Preisgünstigkeit“

AbbVie

Dem in diesem Abschnitt verwendeten Begriff „preisgünstig“ fehlt eine klare Definition bzw. der klarstellende Verweis auf § 40a Absatz 2 AM-RL, wonach als preisgünstige biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel vorrangig solche Arzneimittel gelten, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht.

Daher sollte der erste Satz des Absatzes konsequenterweise wie folgt abgeändert werden: „Die Apotheken sind bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel an Versicherte zur Abgabe eines preisgünstigen wirkstoffgleichen Arzneimittels verpflichtet. § 40a Absatz 2 gilt entsprechend.“

Pfizer

In § 40b (neu) Abs. 1 ist vorgesehen, dass die Apotheken bei Verordnung eines Biologikums zur Abgabe eines „wirkstoffgleichen preisgünstigen“ Arzneimittels verpflichtet sind. Zur Ermittlung der genannten Preisgünstigkeit wären die Apotheken auf einen Vergleich der Herstellerabgabepreise angewiesen. 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, der vom GKV-Spitzenverband und dem DAV vereinbart wird. Vor diesem Hintergrund halten wir es für erforderlich, dass die Pflicht zur Abgabe preisgünstiger Biologika auf preisgebundene Produkte beschränkt wird und Parenteralia ausgenommen werden.

3.1.4 Fehlende Legaldefinition für Wirkstoffgleichheit

Biogen

BioSIMILARs sind gemäß ihrem lateinischen Wortstamm per se ähnlich, aber nicht identisch. Mit dem neuen geplanten § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V würde eine gravierende Änderung der bisherigen Regelungssystematik in Kraft treten, denn erstmals würden auch Arzneimittel gegeneinander ausgetauscht werden können, die nicht „wirkstoffgleich“, sondern nur „wirkstoffähnlich“ sind.

Celltrion

Der Begriff „wirkstoffgleich“ sollte ersetzt werden durch „biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel“. Zwar wird dieser Begriff in Absatz 3 dahingehend erläutert, jedoch sollten begriffliche Unschärfen vermieden werden. Der Begriff „wirkstoffgleich“ hat einen Bezug zu § 130a SGB V hinsichtlich des Abschlages für wirkstoffgleiche generische Arzneimittel, der bei biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nicht anfällt, so dass dieser Begriff vermieden werden muss.

BAH

Im Text des zur Stellungnahme gestellten Beschlussvorschlages wird im Zusammenhang mit der Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln der Begriff „wirkstoffgleich“ verwendet, ohne dass es dazu eine rechtliche Grundlage für diese Definition im Zusammenhang mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln gibt und zudem biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel per se hinsichtlich ihrer chemischen Struktur und ihres Herstellungsprozesses schon nicht gleich in Bezug auf ihre Wirkstoffe sein können.

§ 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V verweist zur Definition der Biosimilars auf „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Art. 10 Abs. 4 RL 2001/83/EG“. Art. 10 Abs. 4 RL 2001/83/EG (ebenso § 24b Abs. 5 AMG) stellt auf biologische Arzneimittel ab, die einem biologischen Referenzarzneimittel ähnlich sind. Deshalb können Biosimilars begrifflich niemals "wirkstoffgleich" mit dem Referenzarzneimittel sein. Das wird bestärkt durch die Amtliche Begründung (BT-Drucks. 19/8753, Seite 63) [21]: „Biosimilars ...sind dem Originalpräparat in ihrer Zusammensetzung zwar ähnlich, aber nicht gleich.“ Deshalb ist es per definitionem unzulässig, von „wirkstoffgleich“ zu sprechen. Eine annähernde Identität von biologischen Arzneimitteln ist im Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V [22] definiert und betrifft die Austauschbarkeit von eben diesen Arzneimitteln in den Apotheken, die in Anlage 1 zum Rahmenvertrag explizit benannt sind. Der Regelungsgegenstand des vorliegenden Beschlussentwurfes zur AM-RL ist somit durch die Verwendung des Begriffes „wirkstoffgleich“ im Zusammenhang mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln bereits unbestimmt.

21 BT-Drucksache 19/8753: Gesetzesentwurf der Bundesregierung GSAV – Anlage 3, Stellungnahme des Bundesrates, 22. Zu Artikel 12 Nummer 8 (§ 129 Absatz 1 und Absatz 1a SGB V)

22 GKV-SV und DAV: Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V, Redaktionelle Gesamtfassung, Stand 1. Oktober 2021, <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>

3.1.5 Fehlende Berücksichtigung von weiteren Produkteigenschaften

Biogen

Der Austausch von Biosimilars mit unterschiedlichen chemischen und/oder physikalischen Stabilitäten birgt ein Gefahrenpotential, da Patienten die unterschiedlichen Stabilitätsdauern kennen müssen, um das Medikament korrekt anwenden zu können. Die Haltbarkeitsfrist der applikationsfertigen Zubereitungen richtet sich bei Fertigarzneimitteln nach der Fachinformation des Herstellers. Als Beispiel dient hier der Wirkstoff Adalimumab, der aktuell in Deutschland von acht Unternehmen zugelassen ist. Neben dem Referenzprodukt gibt es sechs Biosimilars auf dem deutschen Markt. Die chemischen und/oder physikalischen Stabilitäten bei 25 °C lauten wie folgt: Humira[®], Amgevita[®], Hulio[®] = 14 Tage; Hyrimoz[®] = 21 Tage; Imraldi[®], Idacio[®] = 28 Tage; Yuflyma[®] = 30 Tage. Entsprechend müssten Patienten zukünftig bei der Abgabe eines Arzneimittels auf eine abweichende Lagerung hingewiesen werden [23,24,25,26,27,28,29].

Einige Injektions-Devices (Pens & Fertigspritzen) enthalten Latex (evtl. aufführen welche das sind). Latex-Unverträglichkeiten treten immer wieder auf und die häufige Anwendung von Latexprodukten kann das Ausbrechen einer Latexallergie begünstigen [30]. Die Prävalenz der Latexallergiker liegt weltweit bei ca. 4,3%, bei Mitarbeiter des Gesundheitswesens liegt diese Zahl sogar mehr als doppelt so hoch bei 9,7% [30]. Dieses Gefahrenpotential spiegelt sich in der Kennzeichnungspflicht von Latex wider, die in der Verordnung (EU) 2017/745 verankert ist. Anhand des Beispiels Adalimumab und Etanercept zeigt sich, dass es Pens gibt, die Latex enthalten und somit bei Latex Unverträglichkeit nicht zum Einsatz kommen sollten [24,31]. Der Apotheker hat in der Regel keine Kenntnis über Unverträglichkeiten oder Allergien und muss deshalb bei jeder neuen Verordnung darauf prüfen. Der Arzt hat durch die Kenntnis seines Patienten und der Krankengeschichte die Möglichkeit bei der Verordnung eines latexfreien Präparates seinem Patienten mit Latexallergie vor unnötigen Beschwerden zu bewahren. Ein Austausch in der Apotheke birgt jedoch die Gefahr, dass die Verordnung nicht angenommen wird oder nachfolgend Unverträglichkeiten auftreten.

Nicht nur Latex kann Unverträglichkeiten hervorrufen. Um beim Beispiel Adalimumab zu bleiben, haben die Präparate der verschiedenen Hersteller unterschiedliche Hilfsstoffe [23,24,25,26,27,28,29]. Ein Patient, der ein Präparat bekommt und dieses gut verträgt sollte möglichst auf diesem Präparat eingestellt bleiben. Falls doch ein Wechsel notwendig ist, sollte dieser nur unter ärztlicher Aufsicht geschehen, um mögliche Beschwerden frühzeitig zu erkennen, dem Hersteller zu berichten und zu behandeln.

Hexal

Da Biologika in lebenden Organismen produziert werden, weisen auch die ebenfalls biotechnologisch hergestellten Biosimilars bei gleicher Aminosäuresequenz eine entsprechende geringfügige Variabilität auf. [...] Proteinmodifikationen durch Glykosylierungen können potenziell Effektivität, Gewebeverteilung, Pharmakokinetik, Antigenität und Immunogenität eines Arzneimittels beeinflussen. Im Rahmen von Zulassungs- und Überwachungsprozessen wird sichergestellt, dass diese Mikroheterogenität der zugelassenen Präparate keine Auswirkungen auf Wirksamkeit und Sicherheit des jeweiligen

23 Humira: EPAR – Product information.

24 Amgevita: EPAR – Product information.

25 Hulio: EPAR – Product information.

26 Hyrimoz: EPAR – Product information.

27 Imraldi: EPAR – Product information.

28 Idacio: EPAR – Product information.

29 Yuflyma: EPAR – Product information.

30 Wu M. et al. (2016): Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? J Occup Health.

May 25;58(2):138-44. doi: 10.1539/joh.15-0275-RA.

31 Enbrel: EPAR – Product information.

biologischen Präparates hat. Der akzeptable Variabilitätsbereich des Biosimilars entspricht hierbei dem akzeptablen Variabilitätsbereich von Charge zu Charge des Referenzarzneimittels [11,32,33]. Durch umfassende physiko-chemische und funktionelle Analysen lassen sich bereits kleinste Unterschiede (z. B. in den Epitop- oder Bindungseigenschaften eines monoklonalen Biosimilar-Antikörpers) in der Produktentwicklung identifizieren [32].

Im Rahmen der Zulassung von Biosimilars wird die Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit, in einer sog. sensitiven Indikation überprüft. Sind das Biosimilar und das Referenzarzneimittel im Hinblick auf analytische, präklinische und klinische Eigenschaften äquivalent, können diese Daten auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels mittels zusätzlicher wissenschaftlicher Diskussion im Rahmen eines Zulassungsdossiers extrapoliert werden [34].

So wird gewährleistet, dass sich Biosimilars auch im Hinblick auf deren Immunogenität nicht bzw. nicht in klinisch relevantem Maße von dem jeweiligen Referenzarzneimittel unterscheiden [35]. Die Immunogenität eines Arzneimittels ist jedoch von vielen Faktoren wie z. B. dem Glykosylierungsmuster, den verwendeten Hilfsstoffen, aber beispielsweise auch der Applikationsart abhängig.

Ein Beispiel für diese komplexen Zusammenhänge zeigte die Behandlung mit dem Präparat Epoetin alfa. Hier wurde vor einigen Jahren beobachtet, dass bei der Therapie mit einem biotechnologisch hergestellten Epoetin, welches u. a. zur Behandlung von Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen eingesetzt wird, unvermittelt ein deutlicher Anstieg der Fälle von Epoetin-assoziiierter Aplasie der roten Blutkörperchen (PRCA) detektiert wurde. Später konnte festgestellt werden, dass Änderungen im Herstellungsverfahren im Zusammenspiel mit einer veränderten Applikationsart dafür verantwortlich waren, dass es bei Patienten vermehrt zu Immunantworten gegen das rekombinante Epoetin kam [36,37].

Es gibt bis dato keine Daten, die zeigen, dass die Mikroheterogenität eines Biologikums innerhalb definierter Äquivalenzgrenzen zu einer Erhöhung der Immunogenität und/oder zu schwerwiegenden Nebenwirkungen geführt hat. Allerdings ist aufgrund der Komplexität der Biologika und möglicher Auswirkungen der beschriebenen Mikroheterogenität auf Wirksamkeit sowie Sicherheit – insbesondere Immunogenität – eine fortlaufende, engmaschige Therapiekontrolle durch den Arzt notwendig, um die Patientensicherheit nachhaltig sicherzustellen [8]. Diese Kontrolle durch den Arzt ist jedoch nur möglich, wenn er bezüglich der Therapie vollumfänglich informiert ist. Das ist bei einer automatischen Substitution nicht gegeben.

[...] Vor dem Hintergrund der Austauschbarkeit aufgrund der zulassungsspezifischen Zusammenhänge nimmt der Wirkstoff Epoetin eine Sonderstellung ein. Im Jahr 1989 wurde das erste rekombinante humane Erythropoetin, Epoetin alfa, auf den Markt gebracht. Es folgten weitere Erythropoetin-Analoga, die sich in Abhängigkeit des Herstellungsverfahrens in der Struktur, der Anzahl der Polysaccharid-Seitenketten oder ihrem Pegylierungsmuster unterscheiden bzw. als eigene Epoetin-Molekülvarianten zugelassen und namentlich

32 Weise M. et al. (2012): Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012, 120(26):5111-5117.

33 European Medicines Agency (EMA): Multidisciplinary: biosimilars, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar>

34 European Medicines Agency (EMA) and European Commission (EC) (2019): Biosimilars in der EU. Leitfaden für medizinische Fachkräfte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf

35 Schneider CK et al. (2015): Regulatorische Aspekte zu Biosimilars. Mythen und Fakten. Z Rheumatol, 74(8):695-700.

36 McKoy JM et al. (2008): Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. Transfusion, 48(8):1754-1762.

37 American College of Rheumatology: Position statement. Biosimilars, <https://www.rheumatology.org/portals/0/files/biosimilars-position-statement.pdf>

voneinander abgegrenzt wurden, u. a. Epoetin beta, Epoetin zeta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa oder pegyliertes Epoetin beta (Methoxy-Polyethylenglykol-Epoetin). Da alle Wirkstoffe, einschließlich der Biosimilars, nach gleichem Wirkmechanismus funktionieren, gelten laut G-BA alle Epoetin-haltigen Präparate „für den therapeutischen Einsatz [...] als vergleichbar“ [38]. Der Wortlaut „vergleichbar“ ist in diesem Kontext wichtig, da somit deutlich wird, dass die Substanzen ähnlich, aber nicht identisch sind. Die Biosimilars von Epoetin alfa und Epoetin zeta wurden von der EMA als hinreichend gleich zum Referenzprodukt Epoetin alfa (Erypo®) bewertet. Trotzdem traten, wie weiter oben bereits erwähnt, Unterschiede in der Patientensicherheit auf, woraufhin Epoetin alfa keine uneingeschränkte Zulassung zur subkutanen Applikation erteilt wurde, während Epoetin zeta diese erhielt [39].

[...] Die Modifikationen alfa und zeta zeigen in der klinischen Praxis unterschiedliche Effektivitäten nominal gleicher Dosierungen. *Reichel et al.* haben in einer retrospektiven Analyse zur Ermittlung klinischer Einflussfaktoren auf die Dosierung von Epoetin-Biosimilars Behandlungsdaten von über 14.000 Hämodialyse-Patienten erhoben [40,41]. Die Patientenkohorte umfasste 11.463 Patienten (81,3%) unter Epoetin alfa und 2.641 Patienten (18,7%) unter Epoetin zeta. Als relevante Parameter wurden Entzündungen (CRP), der Dialysezugang (Katheter), Eisenmedikation, Mangelernährung (niedriges S-Albumin), geringe Eisenspeicher (TSAT) und niedriger Hb-Wert sowie die Art des Erythropoietin-Biosimilars (alfa oder zeta) als unabhängige Einflussfaktoren für höhere Epoetin-Dosierungen ermittelt. Hierbei lagen bei Epoetin zeta signifikant höhere Dosen vor als bei Epoetin alfa. Die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu einer höheren Epoetin Dosisgruppe war signifikant höher unter Epoetin zeta: 20,6% bei der Dosierungsgruppe 5.000 - 10.000 IE/Woche und 25,2% bei der Dosierungsgruppe > 10.000 IE/Woche. Dies zeigt, dass ein bedenkenloser Austausch zwischen unterschiedlichen Epoetin-Modifikationen keinesfalls erfolgen darf. Auch wenn der G-BA dieses Argument im Verfahren zur AM-RL: Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln – § 40a abgewehrt hat, ist es im Kontext eines automatisierten Austauschs in der Apotheke hochrelevant. Die Apotheke kann, anders als der Arzt, nicht beurteilen, ob einer der oben genannten Parameter beim wirtschaftlich begründeten automatischen Austausch ein Risiko für den Patienten darstellt. Ein Austausch zwischen verschiedenen Modifikationen von Epoetin verbietet sich daher.

Unterschiedliche Biologika-Präparate einer INN können sich in ihren Haltbarkeiten und Lagerungs- sowie Transportbedingungen unterscheiden (siehe exemplarisch Tabelle 1). Unterschiede in Aufbewahrungsfristen und -bedingungen sind hinsichtlich des bestimmungsgemäßen Gebrauchs dem Patienten zu vermitteln [2,24,25,26,27,28,29,42,43]. Andernfalls können Wirksamkeit und Sicherheit in der Anwendung beeinträchtigt sein.

Ein weiterer Punkt bzgl. der Produktstabilität betrifft den Transport z. B. von der Apotheke nach Hause. Biologika sind Proteinwirkstoffe und daher kühlpflichtig, die Kühlkette darf nicht unterbrochen werden. Das ist auch in den einschlägigen Fachinformationen hinterlegt – nach

38 G-BA (2011): Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage IV Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1746/2011-06-23_AM-RL-IV_Erythropoese_ZD.pdf

39 BfArM (2009): Epoetin alfa (Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Abseamed®): Vorläufige Beendigung einer klinischen Studie zur subkutanen Anwendung des Epoetins bei Patienten mit renaler Anämie. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2009/RI-epo.html>

40 Reichel et al. (2018): Poster SP354 – Predictors of renal anemia and epoetin biosimilar therapy in German hemodialysis patients. 55th ERA-EDTA Congress Kopenhagen, Dänemark, 24.-27.05.2018.

41 Reichel et al. (2017): Poster P257 - Predictors of epoetin biosimilar dosing in German hemodialysis patients. Kongress für Nephrologie, Mannheim, Deutschland, 14.-17.09.2017.

42 Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand Juni 2021.

43 Fachinformation Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand Juni 2021.

einer Aufbewahrung bei Raumtemperatur dürfen z. B. Adalimumab-Präparate nicht zurück in den Kühlkreislauf gegeben werden [2,24,25,26,27,28,29,42,43].

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick zu den unterschiedlichen Haltbarkeiten vor allem in Bezug auf die Aufbewahrung bei Raumtemperatur (RT). Kann das Präparat auf dem Transport nicht adäquat gekühlt werden, entstehen potenzielle Risiken bezüglich der weiteren Verwendbarkeit. Das Problem verschärft sich, wenn der Patient eine Haltbarkeit bei Raumtemperatur von beispielsweise 28 oder 21 Tagen gewohnt ist und in der Apotheke ein Präparat erhält, dass bei Raumtemperatur nur noch 14 Tage haltbar ist.

Präparat	Haltbarkeit	Aufbewahrung bei RT (25 °C)
Humira®:	24 Monate	14 Tage
Hulio®:	24 Monate	14 Tage
Hyrimoz®:	30 Monate	21 Tage
Imraldi®:	42 Monate	28 Tage
Amgevita®:	24 Monate	14 Tage
Idacio®:	24 Monate	14 Tage
Yuflyma®:	24 Monate	30 Tage

Tabelle 1: Auflistung von Haltbarkeits- und Aufbewahrungsdaten der auf dem deutschen Markt erhältlichen Adalimumab-Präparaten [2,24,25,26,27,28,29,42,43].

Der Hilfsstoff Sorbitol ist bei den Präparaten Imraldi® und Hulio®, jedoch nicht bei den anderen Adalimumab-Biosimilars enthalten [2,24,25,26,27,28,29,42,43]. Der Zusatz von Sorbitol ist insbesondere für Patienten mit einer hereditären Fructose-Intoleranz von Bedeutung, die diesen Hilfsstoff und damit auch das entsprechende Arzneimittel nicht anwenden dürfen. Ein Warnhinweis ist in den einschlägigen Fachinformationen aufgeführt. Hier ist das Wissen des Arztes bzgl. dieser patientenindividuellen genetischen Prädisposition für die korrekte Verordnung unabdingbar [4,27].

Die Injektionsvolumina bei unterschiedlichen Epoetin-Zubereitungen unterscheiden sich teilweise deutlich. So hat z. B. Epoetin alfa Hexal 3.000 IE ein Injektionsvolumen von 0,3 ml in einer Fertigspritze, während Retacrit (Epoetin zeta) in der Stärke 3.000 IE ein Injektionsvolumen von 0,9 ml aufweist. Das Injektionsvolumen ist patientenrelevant, da die Wahrscheinlichkeit für schmerzhafte Reaktionen beim Patienten mit dem Injektionsvolumen steigt [44,45].

Allen diesen wirkstoffbezogenen Besonderheiten ist gemein, dass sie das Potential haben, im Falle eines unbedachten Austauschs den Therapieerfolg zu gefährden. Der Arzt trifft mit hoher Wahrscheinlichkeit bewusst bei diesen Wirkstoffen eine spezifische Produktwahl und erläutert diese dem Patienten im Therapiegespräch. Wenn nun in der Apotheke eine Substitution stattfindet, wird das ärztliche Framing ausgehebelt und der Therapieerfolg gefährdet (Nocebo-Effekt).

Lilly

Lilly weist im Weiteren ausdrücklich darauf hin, dass betreffend unserer Produkte in der Indikation Diabetes mellitus unter den Markennamen Humalog® und Huminsulin®, in den Fachinformationen hinsichtlich der Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder ein Insulin eines anderen Herstellers angezeigt ist, dass eine Umstellung unter strenger

44 Fachinformation Epoetin alfa HEXAL Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand September 2019.

45 Fachinformation Retacrit Injektionslösung in Fertigspritze. Stand März 2021.

ärztlicher Aufsicht erfolgen muss. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Marke (Hersteller), Insulintyp (Normal/löslich, Basal [NPH]/Isophan, etc.), Art des Insulins (tierisches Insulin, Humaninsulin, Humaninsulin-Analogen) und/oder Herstellungsmethode (rekombinante DNA-Technologie bzw. tierisches Insulin) kann eine Veränderung des Insulinbedarfs nach sich ziehen [46,47].

In der Fachinformation zu Lyumjev® wird darauf hingewiesen, dass ein Wechsel des Insulins, der Insulinkonzentration, des Herstellers, der Art sowie der Verabreichungsmethode die glykämische Kontrolle beeinflussen kann und zu Hypoglykämien oder Hyperglykämien führen kann. Derartige Änderungen sollten nur mit Vorsicht unter engmaschiger Kontrolle durch medizinisches Personal und mit vermehrten Glucosemessungen durchgeführt werden. Für Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus sind gegebenenfalls Dosisanpassungen bei antidiabetischer Begleitmedikation erforderlich. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollte die Glucoseüberwachung intensiviert und die Dosierung individuell angepasst werden [48].

Angesichts der notwendigen Veränderung des Insulinbedarfs, der antidiabetischer Begleitmedikation und des hohen Risikos für Patienten, eine Hypo- oder Hyperglykämie auf ein Arzneimittel eines anderen Herstellers mit gegebenenfalls anderer Stärke, Insulintyp oder -art und Herstellungsmethode zu erleiden, erachtet es Lilly im Sinne der Patienten- und Arzneimittelsicherheit als nicht angemessen, Insuline in die Substitution in Apotheken einzuschließen und fordert im Weiteren eine Streichung der Insuline von der Liste der zu substituierenden Arzneimittel in Anlage VIIa zum Abschnitt M der AM-RL.

Medice

Ein Beispiel für den oben angenommenen Sachverhalt ist das Hormon Erythropoietin, welches dazu dient, die Produktion von roten Blutzellen im Knochenmark zu stimulieren. Es wird hauptsächlich durch die Nieren produziert. Bei Patienten bzw. Patientinnen mit Nierenerkrankungen oder unter Chemotherapie ist die Produktion des körpereigenen Erythropoietins beeinflusst, was in einer Blutarmut (Anämie) resultieren kann. Die zugelassenen Erythropoietine haben eine vergleichbare Aminosäuresequenz wie das natürliche Erythropoietin-Protein, unterscheiden sich aber hinsichtlich ihrer Glykosylierungsmuster. Die glykosidischen Seitenketten des Proteins beeinflussen seine Pharmakokinetik und somit auch die Effizienz, Sicherheit und evtl. die Immunogenität [49].

Ob ein Biosimilar den Anforderungen entspricht und eine Zulassung erhält, entscheidet das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) nach ausführlicher Prüfung der durchgeführten Analysen und nicht-klinischen sowie klinischen Studien. Dabei orientiert sich die Bewertung an vordefinierten Richtwerten, unterliegt dabei aber immer noch individuellen Risiko-Nutzen-Abschätzungen. Genauere Informationen zu den einzelnen Präparaten liefern hierbei die Scientific Discussions (EMA), in denen die durchgeführten Prüfungen sowie deren Bewertung dargestellt werden. Am Beispiel eines zugelassenen Epoetin alfa Biosimilars (Abseamed, Medice) und eines zugelassenen Epoetin zeta Biosimilars (Retacrit, Pfizer), welche beide auf Epoetin alfa (Eprex/Erypo, Janssen-Cilag Ltd./Ortho Biotech) referenzieren, wird die Breite des Bewertungsspielraumes deutlich und, dass zwei zugelassene Biosimilars mit demselben Referenzprodukt somit nicht unbedingt als bioäquivalent angesehen werden können.

46 Fachinformation HUMALOG Stand September 2020.

47 Fachinformation Huminsulin. Stand August 2020.

48 Fachinformation Lyumjev 100 Einheiten/ml Injektionslösung. Stand Februar 2021.

49 European Medicines Agency (EMA): Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins, https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-2.pdf

Bei dem Epoetin alfa Biosimilar Abseamed konnte sowohl hinsichtlich qualitativer Aspekte, als auch in Hinblick auf die pharmakodynamischen, toxikologischen und klinischen Studien ein hoher Gleichheitsgrad zum Originator Eprex/Erypo und somit Bioäquivalenz nachgewiesen werden. In der pivotalen Phase III Studie 2003-29-INJ-9 mit Patienten und Patientinnen mit renaler Anämie, welche optimal auf das Referenzprodukt eingestellt waren (wie in der Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins gefordert [49]), waren die beobachteten Unterschiede bei den Änderungen im Hämoglobinwert (primärer Endpunkt) zwischen den beiden Produkten gering (Punktschätzer des Hb-Unterschiedes 0,084 g/dl (95% CI -0,170; 0,338)) und innerhalb des vordefinierten Bioäquivalenzlimits von ± 0.5 g/dl. Ebenso konnte für alle sekundären Endpunkte, insbesondere die Änderung der Epoetin-Dosis, therapeutische Äquivalenz zwischen Eprex/Erypo und HX575 (Abseamed) nachgewiesen werden. Die Nebenwirkungsprofile zwischen Biosimilar und Originator waren vergleichbar [50].

Obwohl die Risiko-Nutzen-Bewertung des Epoetin zeta Biosimilars Retacrit abschließend positiv verlief, sind die Ergebnisse der präklinischen und klinischen Studien hier nicht eindeutig. In in-vitro Assays zur Darstellung der Pharmakodynamik zeigten sich hohe Variabilitäten innerhalb der Messwerte, welche mit interindividuellen Unterschieden zwischen den Versuchstieren (Ratten) erklärt wurden. Erst mit einer sehr hohen Probenanzahl (1.024) konnte hier Vergleichbarkeit zwischen den Präparaten gezeigt werden. Eine präklinische Studie bei Hunden zeigte ein vermehrtes Auftreten von anti-erythropoietin Antikörpern bei Epoetin zeta (8/16 vs. 1/8 bei Eprex/Erypo). Die Primäranalyse der PK-Studie 411-54-05-05 zeigte eine geringere Bioverfügbarkeit von Epoetin zeta im Vergleich zu Erypo (Punktschätzer der AUC 0,80 (90% CI 0,76; 0,84)). Eine Phase III Studie (411-54-04-05) konnte den zunächst gewählten Endpunkt der Änderung der mittleren wöchentlichen Epoetin-Dosis pro Kilogramm Körpergewicht (Range ± 14 IU/kg/Woche) nicht erreichen. Die Dosierung von Epoetin zeta war etwa 10% höher als unter Epoetin alfa (182.20 ± 118.11 IU/kg/Woche versus 166.14 ± 109.85 IU/kg/Woche). In einer zweiten, als Cross-over-Studie konzipierten Phase III Prüfung (411-54-04-04) wurde nach Wechsel von Epoetin alfa auf Epoetin zeta ein Dosismehrbedarf von 10 - 15% und eine Abnahme der Hb-Konzentration von 5% beschrieben. Erklärt wurde diese Abweichung durch Unterschiede hinsichtlich Bioaktivität und Proteingehalt zwischen Test- und Referenzmedikation, trotz gleicher nominaler Dosis und trotzdem alle Prüfpräparate innerhalb der durch Ph. Eur. definierten Grenzen von 80 - 125% lagen. Eine zusätzliche Analyse, in der ein Korrekturfaktor zur Behebung der unterschiedlichen Proteingehalte eingerechnet wurde, führte ebenfalls nicht zur Erreichung des vordefinierten Bioäquivalenz-Margins (± 14 IU/kg/Woche). Durch eine post-hoc Aufweitung des Äquivalenz-Margins auf ± 45 IU/kg/Woche (in Absprache mit dem CHMP) konnte, mit einem Behandlungsunterschied von 35,1 IU/kg/Woche in der Korrekturphase, eine Akzeptanz erreicht werden. Legitimiert wurde dies mit der Begründung, dass ca. 40 IU/kg/Woche benötigt wurden, um einen relevanten Hb-Anstieg von 1 g/dl bei Patienten/Patientinnen an der Hämodialyse zu erzeugen. Da die Hintergrund-Variabilität der Hb-Werte in dieser Patientenpopulation naturgemäß sehr hoch sei, sei dieses Limit von 1 g/dl als akzeptabel zu erachten. In der Korrekturphase der Studie kam es zu einer erhöhten Anzahl an hypertensiven Ereignissen unter der Anwendung von Epoetin zeta im Vergleich zu Epoetin alfa [51].

Die Betrachtung dieser beiden Zulassungsverfahren (Epoetin alfa Biosimilar und Epoetin zeta) legt nahe, dass Biosimilars nicht zwangsläufig als einander bioäquivalent angesehen werden können, auch wenn sie auf gleiche biologische Arzneimittel referenzieren, insbesondere wenn, wie oben dargestellt, die Punktschätzer der Studienendpunkte im Vergleich zum Referenzarzneimittel in entgegengesetzte Richtungen weisen. Insofern muss hier deutlich hinterfragt werden, inwieweit zwei biologische Arzneimittel untereinander austauschbar sein

50 Abseamed: EPAR – Scientific discussion.

51 Retacrit: EPAR – Scientific discussion.

sollen, wenn die Bioäquivalenz der beiden Arzneimittel in klinischen Studien nicht untersucht wurde.

Dies belegt zusätzlich eine Studie von Reichel et al. (2017, 2018) in Zusammenarbeit mit dem wissenschaftlichen Institut für Nephrologie [40,41]. Die retrospektive, nicht-interventionelle Analyse zur Ermittlung klinischer Einflussfaktoren auf die Dosierung von Biosimilars erhebt Behandlungsdaten von über 14.000 Hämodialysepatienten und -patientinnen aus 165 dem Verband Deutscher Nierenzentren (DN) e.V. angehörenden Dialysezentren (Datenbank QuaNT). Die Patientenkohorte bestand aus 11.463 Patienten und Patientinnen (81,3%) unter Epoetin alfa und 2.641 Patienten und Patientinnen (18,7 %) unter Epoetin zeta. Als Outcome konnten Entzündungen (CRP), der Dialysezugang (Katheter), Eisenmedikation, Mangelernährung (niedriges S-Albumin), geringe Eisenspeicher (TSAT) und niedriger Hb-Wert sowie die Art des Erythropoietin-Biosimilars (alfa oder zeta) als unabhängige Einflussfaktoren für höhere Epoetin-Dosierungen ermittelt werden. Hierbei lagen bei Epoetin zeta signifikant höhere Dosen vor, als bei Epoetin alfa Biosimilar. Die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu einer höheren Epoetin Dosisgruppe war signifikant höher unter Epoetin zeta: 20,6% für die Dosisgruppe 5.000 - 10.000 IE/Woche und 25,2% für die Dosisgruppe > 10.000 IE/Woche.

Höhere Epoetin-Dosen resultieren zum einen in gesteigerten Kosten für das Gesundheitssystem. Zum anderen haben verschiedene Studien, u. a. eine große japanische Studie mit knapp 200.000 Hämodialysepatienten/-patientinnen steigende Mortalitätsraten bei steigenden Erythropoietin-Dosen belegt [52]. Deswegen sollte eine Bewertung der benötigten Epoetin-Dosen zur Aufrechterhaltung der Hämoglobin-Zielwerte unter verschiedenen Epoetin-Biosimilars nicht außer Acht gelassen werden. Des Weiteren zeigen die vorliegenden Untersuchungen, dass ein Austausch von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln nicht unbedingt ohne Risiken für die Patienten/Patientinnen ist.

[...] Dem Einbezug des Referenzarzneimittels Erypo in einen Austausch auf Apothekenebene kann man ggf. ein gewisses Einsparpotential unterstellen, da zu Erypo derzeit keine Rabattverträge bestehen. Die Rabattvertragsabdeckung der Epoetin alfa- und Epoetin zeta-Biosimilars ist jedoch durchaus vergleichbar: So deckt Epoetin alfa 67.163.424 GKV-Versicherte und Epoetin zeta 67.971.068 GKV-Versicherte ab [53]. Ein Austausch zwischen Epoetin alfa- und Epoetin zeta-Biosimilars birgt demzufolge kein nennenswertes zusätzliches Einsparpotential. Demgegenüber steht – neben den bereits an anderen Stellen hinreichend ausgeführten allgemeinen Risiken – die Gefahr, dass der Patient/die Patientin in eine anämische Situation gerät, die erst mit Verzögerung bei der üblicherweise einmal im Quartal stattfindenden Kontrolle der Blutwerte auffällt und entsprechende Folgekosten zum erneuten Erreichen der wünschenswerten hämatologischen Zielgröße verursacht, ganz zu schweigen von einer Verschlechterung des Gesundheitszustands.

Wir lehnen die automatische Substitution zwischen Epoetin alfa und Epoetin zeta durch Apotheken aus den geschilderten Gründen ab (keine Bioäquivalenz bewiesen). Die Risiken stehen in keinem Verhältnis, zumal sich eine mögliche Kosteneinsparung nicht begründen lässt.

[...] Bei Arzneimitteln zur Injektion kann es neben möglicherweise abweichender Injektionsvolumina auch einen relevanten Unterschied machen, ob eine Spritze mit einem integrierten Nadelschutzsystem ausgerüstet ist und somit die Gefahr von Nadelstichverletzungen reduziert wird. Das betrifft sowohl die Eigenanwendung als auch den Schutz des medizinischen Personals vor Stichverletzungen und somit Infektionsgefahr, wenn das Arzneimittel z. B. im Rahmen der Dialyse verabreicht wird.

52 Sakaguchi Y. et al. (2019): Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. J Am Soc Nephrol.; 30(6): 1037–1048, doi: 10.1681/ASN.2018101007.

53 Deutsches Arzt Portal: Rabattverträge zu Biologika (Stand: 01.05.22), <https://www.deutschesarztportal.de/wirtschaftlichkeit/aktuelle-rabattvertraege/rabattvertraege-zu-biologika>

Merck Healthcare Germany GmbH (Merck)

In der mündlichen Anhörung führt eine Vertreterin aus, dass es bei Präparaten zur Reproduktionsmedizin bedingt durch die Namensgebung zu einer Verwechslung auf Anwenderseite durch den Austausch in der Apotheke kommen könne. Es seien verschiedene Präparate mit Anfangsbuchstaben „O“ – namentlich Ovaleap (Follitropin alfa-Biosimilar), Ovitrelle (hCG) und Orgalutran (GnRH-Antagonist) –, auf dem Markt, die in einem Zyklus verordnet werden könnten.

Novo Nordisk

Die Zulassungen von NovoRapid®, Insulin Aspart Sanofi® und Kirsty® unterscheiden sich zwar nicht in den Indikationen, Stärken und pharmakokinetischen Angaben, es bestehen jedoch dennoch patienten- und sicherheitsrelevante Unterschiede.

Zum Beispiel ist NovoRapid® mit NPH-Insulin mischbar. Bei Insulin Aspart Sanofi® wird explizit darauf hingewiesen, dass eine Mischung mit NPH-Insulin nicht zulässig ist, bei Kirsty® fehlen Angaben zur Mischbarkeit gänzlich. Ein nicht bestimmungsgemäßes Mischen von Insulinen kann im Extremfall zum Wirkungsverlust führen mit entsprechendem Risiko für Blutzuckerkontrolle und Patientensicherheit.

Ein anderes Beispiel liegt in der Zusammensetzung. Während NovoRapid® als Puffersubstanz Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat in Europäischer Arzneibuchqualität enthält, basiert Insulin Aspart Sanofi® nicht auf einem Phosphatpuffer, sondern enthält Polysorbat 20. Für Patient:innen, die hierauf allergisch reagieren, stellt ein Austausch auf Apothekenebene somit ein zusätzliches Risiko für die Patientensicherheit dar. Es müsste sichergestellt sein, dass keine entsprechende Allergie vorliegt, was jedoch weder Apotheker:innen, Ärzt:innen noch ggf. Patient:innen wissen (können).

Auch in den zugelassenen Packungsgrößen gibt es Unterschiede: Für Insulin Aspart Sanofi® gibt es keine Bündelpackung mit 5 Packungen zu je 1 Durchstechflasche.

[...] Die Somatotropin-haltigen Arzneimittel unterscheiden sich nicht nur in der Zusammensetzung (sonstige Bestandteile) und teilweise abweichenden Indikationen, sondern vor allem auch in der Handhabung. Aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), die zum Ziel hat, vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern, ist eine unterschiedliche Handhabung der Arzneimittel von zentraler Bedeutung:

- Lagerbedingungen: nach dem Anbruch des Wachstumshormon-Injektionspen kann bei einem Produkt (Norditropin®) der Injektionspen bei Raumtemperatur gelagert werden, z. B. auf dem Nachtkästchen im Kinderzimmer, da Somatotropin in der Regel eine tägliche, abendliche Injektion erfordert. Die Lagerfähigkeit bei Raumtemperatur unterstützt die Therapietreue und ermöglicht ebenfalls unkomplizierte Reisen. Bei anderen Produkten (z. B. Genotropin®, Omnitrope®) muss der Injektionspen auch nach dem Anbruch kühl bzw. im Kühlschrank aufbewahrt werden. Falls das vorherige Somatotropin-haltige Arzneimittel bei Raumtemperatur lagerfähig war und Patient:innen nach dem automatischen Austausch ein nicht bei Raumtemperatur lagerfähiges Produkt erhält, birgt dies – aus Gewohnheit – die Gefahr der nicht bestimmungsgemäßen Lagerung.

Pfizer

Bei unserem Arzneimittel Enbrel® mit dem Wirkstoff Etanercept handelt es sich um einen sog. TNF-alpha-Hemmer, der von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen wurde. Zu Enbrel® gibt es drei Etanercept-Biosimilars, die in Deutschland von pharmazeutischen Unternehmen vertrieben werden, namentlich die Präparate Benepali®, Nepexto® und Erelzi®.

Die Präparate unterscheiden sich in der Zusammensetzung der sonstigen Bestandteile (Tabelle 1). Nepexto® und Erelzi® enthalten Natriumcitrat, Enbrel® enthält Argininhydrochlorid. Die Verwendung unterschiedlicher Puffer kann einen Einfluss auf das Auftreten von injektionsassoziierten Schmerzen haben. Insbesondere bei Verwendung von citrathaltigen Puffern kann es zum Auftreten von injektionsassoziierten Schmerzen kommen [54]. Dies wiederum kann die Medikamentenadhärenz negativ beeinflussen und zu unregelmäßiger Anwendung oder im schlimmsten Fall dem vollständigen Absetzen führen, sodass auf ein Biologikum mit einem anderen Wirkmechanismus zurückgegriffen werden muss.

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 Serum-Albumin gegen die Hilfsstoffe Polysorbat 80 und Glycin ausgetauscht. Dies führte jedoch bei mehr als 200 Patienten zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern, die das endogene Erythropoietin neutralisierten. In der Folge entwickelten die Patienten eine schwerwiegende PRCA (pure red cell aplasia) [55].

Tabelle 1: Hilfsstoffe der Etanercept-haltigen Arzneimittel

	Liste der sonstigen Bestandteile	Art und Inhalt des Behältnisses
Enbrel®	Sucrose Natriumchlorid Argininhydrochlorid 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 <u>Brombutylgummi</u> -Stopfen mit 0,5ml Lösung
Erelzi®	Zitronensäure Natriumcitrat (Ph.Eur.) Natriumchlorid <u>Sucrose</u>	Klare Spritze aus Typ-I-Glas mit einer 1,27 cm langen 27-Gauge-Edelstahlkanüle, einem Nadelschutzsystem mit Fingerauflage

54 G-BA: Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. 20.08.2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6798/2020-08-20_AM-RL_Austausch-bio-Arzneimittel_ZD.pdf

55 Boven K. et al. (2005): The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eporex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int*, vol. 67, no. 6, pp. 2346-53, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00340.x.

	Liste der sonstigen Bestandteile	Art und Inhalt des Behältnisses
	<u>Lysinhydrochlorid</u> Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung) Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung) Wasser für Injektionszwecke	<u>Gummi-Nadelschutzkappe</u> und Kunststoffkolben, die 0,5 ml oder 1,0 ml Lösung enthält

Quellen: Fachinformationen [31,56,57,58]

Auch die Angaben der Fachinformationen im Kapitel 6.4 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“ und Kapitel 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ unterscheiden sich (s. Tabelle 2). So soll der Patient bei Enbrel® und Erelzi® nach Entnahme aus dem Kühlschrank 15 bis 30 Minuten warten, bis er sich eine Dosis verabreicht, bei Benepali® 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 zu berücksichtigen.

Außerdem unterscheidet sich das Aussehen der Etanercept-Injektionslösungen. Die Benepali®-Lösung beispielsweise ist farblos oder blassgelb, während die Enbrel®-Lösung farblos bis blassgelb oder blassbraun ist. Patienten könnten verunsichert sein, ob das Produkt in ordnungsgemäßem Zustand ist und unter Umständen die Fertigspritzen oder Pens unbenutzt verwerfen.

56 Fachinformation Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / im Fertigpen. Stand Mai 2021.

57 Fachinformation Nepexto 25mg/50mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Januar 2022.

58 Fachinformation Erelzi 25mg/50mg Injektionslösung in Fertigspritze / 50mg Injektionslösung in Fertigpen. Stand Mai 2021.

Tabelle 2: *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für Etanercept-haltige Arzneimittel*

	Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze [31]	Nepexto® 25mg/50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze bzw. 50 mg im Fertigpen [57]	Benepali® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [56]	Erelzi®
6.4 Besondere Vorsichtsmaß- nahmen für die Aufbewahrung	Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.	Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.	Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Nachdem Sie eine Spritze oder einen Pen aus dem Kühlschrank genommen haben, warten Sie <u>ca. 30 Minuten</u> , damit die Benepali-Lösung in der Spritze oder dem Pen Raumtemperatur erreichen kann. Erwärmen Sie Benepali nicht auf andere Art und Weise. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.	Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Nachdem die Fertigspritze bzw. der Fertigpen aus dem Kühlschrank genommen wurde, <u>ca. 15 bis 30 Minuten</u> warten, damit die Erelzi- Lösung Raumtemperatur erreichen kann. Erelzi nicht auf andere Art und Weise erwärmen. Danach wird die sofortige Verwendung empfohlen.
6.6 Besondere Vorsichtsmaß- nahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung	Vor der Injektion sollte die Enbrel®- Einweg Fertigspritze Raumtemperatur erreicht haben (<u>ca. 15 bis 30 Minuten</u>). Die Lösung muss klar bis leicht opaleszent, <u>farblos bis blassgelb oder blassbraun</u> sein und kann kleine lichtdurchlässige oder weiße Proteinpartikel enthalten.	Vor der Injektion sollte die Nepexto- Einweg Fertigspritze Raumtemperatur erreicht haben (<u>etwa 30 Minuten</u>). Die Lösung darf nicht auf andere Weise erwärmt werden. Anschließend ist sofortige Anwendung empfohlen. Die Lösung muss klar bis opaleszent, <u>farblos bis gelb</u> sein und kann kleine lichtdurchlässige oder weiße Proteinpartikel enthalten.	Vor der Injektion sollte die Benepali- Einweg Fertigspritze Raumtemperatur erreicht haben (<u>ca. 30 Minuten</u>). Die Lösung muss klar bis leicht opaleszent, <u>farblos oder blassgelb</u> sein und kann kleine lichtdurchlässige oder weiße Proteinpartikel enthalten.	Vor der Injektion sollte die Erelzi- Einweg-Fertigspritze Raumtemperatur erreicht haben (<u>ca. 15 bis 30 Minuten</u>). Die Lösung muss klar bis leicht opaleszent, <u>farblos bis leicht gelblich</u> sein und kann kleine lichtdurchlässige oder weiße Proteinpartikel enthalten.

Quellen: Fachinformationen [31,56,57,58]

Es ist zu berücksichtigen, dass auch 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.

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

Produktbezeichnung	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
Blitzima®	Abacus	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.

Quellen: Fachinformationen [59,60,61,62,63], jeweils Kap. 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

AkdÄ

Weiterhin wird in der Position A [Anm. des G-BA: betrifft eigentlich erweiterte Position B2 des Absatzes 1] darauf hingewiesen, dass sich die einzelnen Arzneimittel hinsichtlich der Injektionsvolumina, der Handhabung und der Packungsausstattung unterscheiden können

59 Fachinformation Ruxience 100 mg/ 500 mg. Stand September 2021.

60 Fachinformation MabThera i.v. Stand August 2021.

61 Fachinformation Rixathon 100 mg/ 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2021.

62 Fachinformation Truxima 100 mg/ 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand September 2021.

63 Blitzima: EPAR – Product information.

und deswegen zu befürchten sei, dass mehrfache Therapiewechsel auch aus diesen Gründen Anwendungsfehler und Nicht-Adhärenz begünstigen könnten.

Was genau unter „Packungsausstattung“ referenziert wird, ist nicht nachvollziehbar und somit nicht zu beurteilen, inwiefern dies für die Selbstapplikation relevant ist. Dass alles, was für eine Applikation mit einem Applikationssystem erforderlich ist, Bestandteil der Primär- bzw. Sekundärverpackung des jeweiligen Fertigarzneimittels ist, wird bei der zentralisierten Zulassung sichergestellt. Daher ist dies auch kein schlüssiges Argument gegen eine Umstellung zwischen wirkstoffgleichen Biosimilars.

Dass unterschiedliche Injektionsvolumina tatsächlich klinisch relevante Unterschiede bedingen können, ist aus Sicht der AkdÄ unplausibel. Schließlich werden im Rahmen der klinischen Prüfungen, die für die Zulassung von Biosimilars erforderlich sind, die jeweiligen Fertigarzneimittel – Biosimilar sowie Referenzarzneimittel – im direkten Vergleich zueinander evaluiert und zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVs/Kompetenznetz Darmerkrankungen

[...] In diesem Zusammenhang ist bei einem möglichen Austausch der Biologika, in diesem Fall auf Apothekenebene, zu berücksichtigen, dass solche Biologika auch Hilfsstoffe enthalten. Insbesondere ergibt sich bei Adalimumab-Biosimilars hier ein wesentlicher Unterschied durch unterschiedliche Hilfsstoffe wie z. B. Citrat oder Sorbitol, die teilweise auch zur Konservierung der Medikamente zugegeben werden. Diese Hilfsstoffe können aber bei der Applikation ein Brennen bzw. eine Hautrötung an der Injektionsstelle verursachen, welches die Patient*innen dann irritieren könnte, wenn sie das bisher bei ihren Adalimumab-Präparaten nicht verspürt hatten. Dieses könnte dann dazu führen, dass die Adhärenz dadurch nachhaltig beeinträchtigt werden würde. Auch dieses sind zusätzliche Argumente, weshalb man nicht einfach auf Apothekenebene solche Adalimumab-Biosimilars mit unterschiedlichen Hilfsstoffen austauschen kann. Dies erfordert jedenfalls eine ausführliche Diskussion mit den Patient*innen, die so in der Apotheke nicht geboten werden kann.

GKJR / Prof. Dr. Gerd Horneff, Leiter Kinderreumazentrum Sankt Augustin

Neben der bereits erwähnten Wirkstoffvariabilität zwischen den einzelnen Biosimilars bzw. dem Originator unterscheiden sich die Produkte in der Zusammensetzung der Zusatzstoffe. Dies wiederum kann zu Unterschieden im Nebenwirkungsprofil führen. Das kann der Säuregrad (pH-Wert), die verwendete Säure (Essigsäure in Amgevita® und Yufluma®, Zitronensäure in Hyrimoz® und Imraldi®) sein, wobei einige Präparate keine Säuren enthalten und damit nicht „brennen“ oder auch andere bedeutsame Stabilisatoren betreffen. Sorbitol z. B. könnte bei Menschen mit Überempfindlichkeit Probleme verursachen [24,25,26,27,28,29].

In einer eigenen Analyse auf der Basis des Biologika in der Kinderrheumatologie-Registers (BIKER) ergab sich nach Switching vom Originator für Etanercept auf ein Biosimilar eine deutlich (signifikant) erhöhte Melderate von Lokalreaktionen (9,2 pro 100 Expositionsjahre vs. 1,3 pro 100 Expositionsjahre; $P < 0,05$) [64]).

Die verschiedenen Biosimilars für Adalimumab und Etanercept haben eine unterschiedliche Zusammensetzung der Beistoffe (z. B. Pufferlösungen), wodurch keine einheitliche Anwendbarkeit besteht.

Die von Kindern als starkes „Brennen“ beschriebene Schmerzempfindung beeinträchtigt die Anwendung des Arzneimittels insbesondere dann, wenn jüngere Kinder von den Eltern zu injizieren sind und diese die Injektion gegen das sich wehrende Kind verabreichen müssten.

64 Thiele F. et al. (2021): Efficacy and Safety of Etanercept Biosimilars Compared With the Originator for Treatment of Juvenile Arthritis: A Prospective Observational Study. *ACR Open Rheumatol.*;3(11):779-787. doi: 10.1002/acr2.11325.PMID: 34449981;PMCID: PMC8593791.

Damit ist die unbedingt wichtige Therapiecompliance gefährdet. Eine eingeschränkte Therapiecompliance kann zur mangelhaften Wirksamkeit, aber auch zu höherer Immunogenität beitragen.

Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V.

Bei biologischen Medikamenten handelt es sich um eine hochkomplexe, firmenspezifische Produktion von Antikörpern. Jeder Hersteller hat aber eine Reihe von Freiheiten z. B. bei den verwendeten Zusatz- und Konservierungsstoffen und bei der Auswahl des Applikationsgeräts, sodass es deutliche Unterschiede bei der Bedienung und bei den Nebenwirkungen gibt, wie z. B. Brennen an der Einstichstelle.

3.1.6 Fehlende Berücksichtigung der therapeutischen Vergleichbarkeit

Biogen

Wie sich beim Beispiel Adalimumab zeigt, differenzieren sich die acht Pens der verschiedenen Hersteller zudem auch im Aufbau als auch in der Anwendung. So gibt es Pens, die einen Auslöseknopf haben, der betätigt werden muss, um die Injektion zu beginnen [28]. Andere Pens haben diesen Knopf nicht [27] und sind daher gut für Patienten geeignet, die aufgrund ihrer chronischen Erkrankung oder einer Komorbidität über eingeschränkte motorische Fähigkeiten verfügen. Im Falle einer automatischen Substitution mit exklusiven Ausschreibungen könnte dies dazu führen, dass das Apothekenpersonal, dem weder die Indikation, das Krankheitsstadium oder die Komorbidität des Patienten bekannt ist, einen Pen abgibt, der für bestimmte Patientengruppen ungeeignet ist.

Wie in den folgenden Beispielen der Pens von drei verschiedenen Herstellern eindeutig erkennbar, unterscheiden sich die Pens nicht nur in der Handhabung, auch das komplette Erscheinungsbild variiert von Pen zu Pen. Diese große Varianz zwischen den Präparaten kann bei ungenügender Aufklärung große Unsicherheit auf Patientenseite auslösen, die dann zu Vertrauensverlust und sinkender Adhärenz führt.

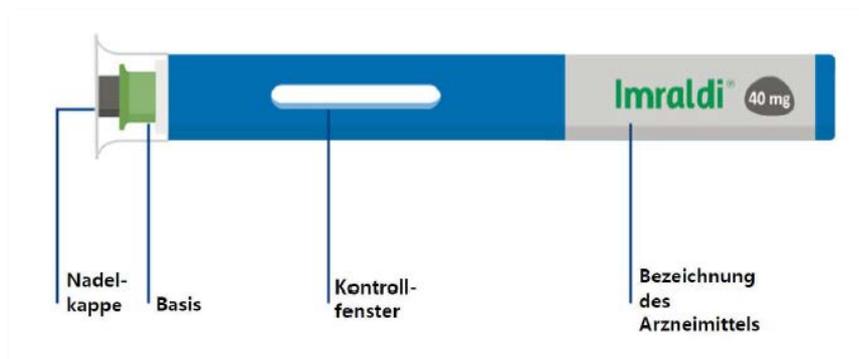


Abbildung 1 Imraldi™ Fertipen [27]

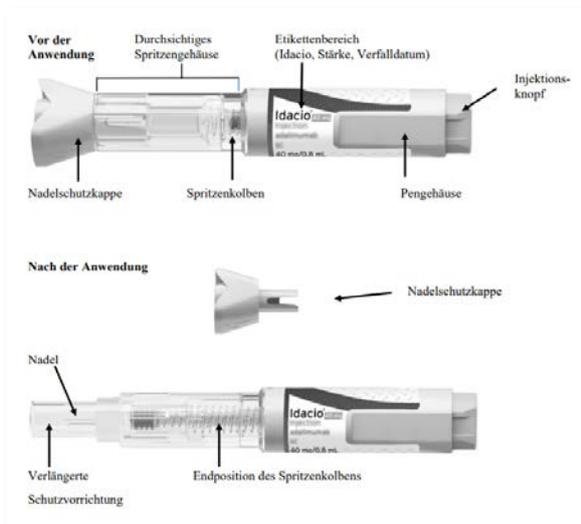


Abbildung 2 Idacio® Fertigen [28]

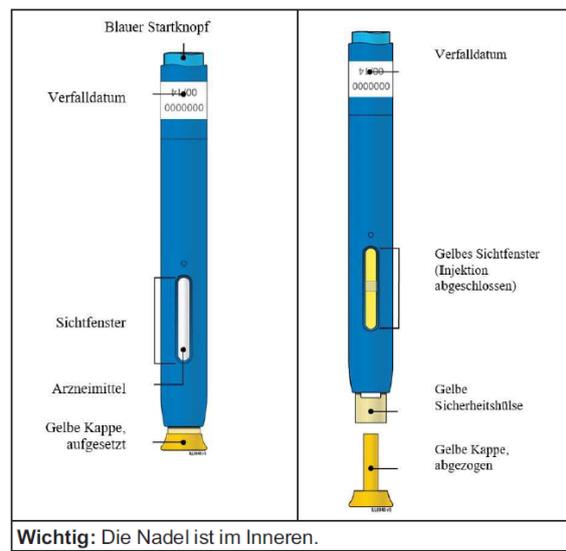


Abbildung 3 Amgevita® Fertigen [24]

Hexal

Ein weiteres Kriterium zur Definition des Auswahlbereiches potenziell austauschbarer biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel ist die Darreichungsform. Diese muss entweder gleich oder austauschbar sein gemäß § 40 Abs. 1 in Verbindung mit § 129 Abs. 1a SGB V. Austauschbare Darreichungsformen werden gemäß diesen Bestimmungen in der Anlage VII Teil A der AM-RL definiert. Aktuell enthält die Anlage VII Teil A keinerlei biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, wenngleich derzeit ein Stellungnahmeverfahren zur Austauschbarkeit von parenteral anzuwendenden Arzneimitteln läuft [65]. Das Stellungnahmeverfahren beinhaltet eine Erweiterung der Anlage VII Teil A um eine zweite Tabelle, in der unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit eine wirkstoffbezogene Konkretisierung der Austauschbarkeit von Arzneimitteln zur Injektion bzw. Infusion vorgenommen wird. Die in der Beschlussvorlage der neuen Anlage VII Teil A Tabelle 2 der AM-RL diskutierten Wirkstoffe sind jedoch keine biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel.

Gemäß § 9 Abs. 3 des aktuell geltenden Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V gilt eine Darreichungsform als „gleich“, wenn sie mit identischer Bezeichnung in den Preis- und Produktinformationen gemeldet sind. Zusätzlich sind die in Anlage 1 genannten wirkstoffidentischen biotechnologisch hergestellten Arzneimittel (Bioidenticals) mit gleicher Darreichungsform laut Punkt 3 der Fachinformation unabhängig von der im Preis- und Produktverzeichnis gemeldeten Darreichungsform austauschbar.

Unterschiedliche Applikationssysteme wie ein Fertigen und eine Fertigspritze sollen explizit nicht untereinander austauschbar sein, dies wird entsprechend auch in den Tragenden Gründen zum erwähnten Stellungnahmeverfahren zur Austauschbarkeit von parenteral anzuwendenden Arzneimitteln klargestellt [66]. Zudem sollen auch Arzneimittel von der Austauschbarkeit in der Apotheke ausgeschlossen sein, sofern diese für andere oder

65 G-BA (2022): Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL: Austauschbarkeit von parenteral anzuwendenden Arzneimitteln. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5412/2022-04-12_AM-RL_Einleitung_SN-Verfahren_Aut-idem_Parenteralia.pdf

66 G-BA (2022): Tragende Gründe zum Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL: Austauschbarkeit von parenteral anzuwendenden Arzneimitteln. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8473/2022-04-12_AM-RL_Einleitung_SN-Verfahren_Aut-idem_Parenteralia_TrG.pdf

zusätzliche Applikationsarten zugelassen sind: „*Sofern Arzneimittel, die in den Hinweisen zur Austauschbarkeit in Anlage VII Teil A Tabelle 2 aufgeführt werden, für andere oder zusätzliche Applikationsarten zugelassen sind, sind diese nicht für einen Austausch durch Apotheken vorgesehen*“ [66].

Das aut-idem Kriterium „Darreichungsform“ ist in der bestehenden Beschlussvorlage unzureichend spezifiziert hinsichtlich einer trennscharfen Kategorisierung und führt zu widersprüchlichen Auswahlbereichen für die automatische Substitution in der Apotheke. Die jetzt vorgesehene Regelung würde am Beispiel von Adalimumab und Etanercept dazu führen, dass eigentlich nicht austauschbare Darreichungsformen – nämlich die Injektionslösung in der Fertigspritze und die Injektionslösung im Fertigpen – in denselben Korb für potenziell austauschbare biologische Arzneimittel gelangen. Hier muss der G-BA eine Regelung treffen, die einen eindeutigen und klar abgegrenzten Austausch bei „combined terms“ in der Apotheke ermöglicht.

[...] So funktioniert beispielsweise der Injektionspen des Biosimilars Idacio® mit einem anderen System als der Injektionspen des Biosimilars Hyrimoz® (3 Schritt- vs. 2-Schritt-System).

In der Gebrauchsinformation von Idacio® wird die Anwendung wie folgt beschrieben: Die Entfernung der Nadelschutzkappe soll in aufrechter Position des Pens durch gerades Ziehen erfolgen. Die Schutzkappe soll nicht abgedreht werden. Nach Drücken des Injektionsknopfes zum Starten der Injektion ist ein lautes Klicken zu hören. Der Patient soll dann den Spritzkolben beobachten und kann 5 Sekunden, nachdem der Kolben sich nicht mehr bewegt, den Fertigpen von der Injektionsstelle entfernen. Das heißt, der Patient hört hier im Rahmen der Applikation ein Klicken zum Injektionsstart und die Injektion muss aktiv durch Drücken des Injektionsknopfes ausgelöst werden [28].

In der Gebrauchsanweisung von Hyrimoz® hingegen ist beschrieben, dass die Entfernung der Schutzkappe durch Drehung erfolgen soll. Der Start der Injektion erfolgt automatisch durch Aufdrücken des Pens auf die Haut (Injektionsstelle). Der Patient hört bei der Injektion zwei laute Klicks: Während der 1. Klick den Start der Injektion anzeigt, kündigt der 2. Klick an, dass die Injektion fast beendet ist. Bei dem Applikationssystem von Hyrimoz® muss der Patient zudem mit dem Entfernen des Pens warten, bis eine grüne Anzeige im Sichtfenster erscheint und sich nicht mehr bewegt [26].

Ist es der Patient gewöhnt, nach einer gewissen Zeit nach dem ersten Klicken den Pen zu entfernen, besteht die Gefahr, dass er den Pen von der Injektionsstelle entfernt, bevor die komplette Injektionsflüssigkeit injiziert werden konnte. Auch die Unterschiede bei der Entfernung der Schutzkappen sowie die Auslösung der Injektion kann zu Fehlanwendungen führen.

Unterschiede bei der Applikationsdurchführung können auch bei anderen Adalimumab Biosimilars identifiziert werden – die vorstehende Beschreibung ist exemplarisch.

Eine Änderung im Applikationssystem infolge einer Substitution in der Apotheke birgt somit zum einen Risiken mit Blick auf die Patientensicherheit und -akzeptanz, sowie zum anderen Gefahren im Hinblick auf den therapeutischen Erfolg, der bedingt durch eine fehlerhafte Applikation und eine damit einhergehende inadäquate Wirkung des Arzneimittels, deutlich verringert sein kann.

Sowohl die BÄK, die AkdÄ als auch die EULAR betonen in ihren Stellungnahmen bzw. Leitfäden, dass aufgrund verschiedener Applikationssysteme der jeweiligen Biosimilars stets gewährleistet sein muss, dass der Patient bei einer Änderung des Applikationssystems mit der Handhabung entsprechend durch Aufklärung vertraut gemacht werden muss [8,67].

67 European League Against Rheumatism (EULAR): Standing Committee of People with Arthritis/Rheumatism in Europe (PARE). Biosimilars – position paper.

https://www.eular.org/myUploadData/files/biosimilars_paper_updated_2018_09_14_dw.pdf

Merck

Bei der Hormontherapie zur Stimulation der Eizellreifung handelt es sich um eine Kurzzeittherapie. Die Anzahl an Therapiezyklen, die ein Paar auf sich nimmt, ist unterschiedlich; in Deutschland liegt sie im Schnitt bei 1,7 Zyklen. Im positiven Fall führt eine Therapie zu einer Schwangerschaft und der Lebendgeburt eines Kindes. Häufig brechen Paare die Behandlung jedoch ohne erfüllten Kinderwunsch ab, da sie eine sehr hohe medizinische, emotionale und auch finanzielle Belastung darstellt. Dies unterstreicht Brisanz und Relevanz jedes einzelnen Zyklus.

Die Dosierung und Dauer der Behandlung mit Follitropin alfa pro Zyklus unterscheidet sich von Patientin zu Patientin. Im Durchschnitt erfolgt eine Behandlung über 10-12 Tage mit 150 IE bis 225 IE Follitropin alfa pro Tag. Die Therapie wird während des Zyklus durch den Arzt überwacht. Eine Ultraschallkontrolle der Follikelreifung an Tag 5-7 führt häufig zu einer Anpassung der Dosierung, was mit einer neuen Verordnung einhergehen kann.

Bei der Therapie mit Follitropin alfa schult das ärztliche Personal die Patientin in der Anwendung des verordneten Präparates unter Zuhilfenahme von Vorführ-Pens. Dies ist obligat, da sich die verschiedenen Injektionspens in ihrer Handhabung bezüglich der Doseinstellung und des Auslösemechanismus deutlich unterscheiden. Bei falscher Anwendung kann es zu Applikationsfehlern durch die Patientin kommen.

Der Injektionspen von GONAL-f[®] existiert mit einer Dosis von 150 IE, 300 IE, 450 IE oder 900 IE. Der Pen ist auf eine Mehrfach-Anwendung mit frei wählbarer Dosierung ausgelegt (Multidosis-Pen), es können also mehrere Dosen mit demselben Pen verabreicht werden. Reicht die Dosis in einem Pen nicht aus, kann sie mit dem nächsten Pen entsprechend ergänzt werden. Somit kann einerseits eine patientenindividuelle Dosierung eingestellt und andererseits der verbleibende Wirkstoff für die nächste Applikation verwendet werden. Zudem handelt es sich bei GONAL-f[®] um einen Pen, der sofort einsatzbereit ist („ready-to-use“). Beim Ovaleap[®]-Pen hingegen muss die Patientin vor dem Gebrauch zunächst eine Wirkstoffkartusche einsetzen.

Die Doseinstellung und Auslösung erfolgt bei GONAL-f[®] wie bei einem Kugelschreiber oben am Pen. Der Auslösemechanismus des Biosimilars Ovaleap[®] dagegen erfolgt seitlich am Pen. Bedient man also den Ovaleap[®]-Pen genauso wie den von GONAL-f[®] und drückt zum Auslösen von oben auf den Pen, injiziert sich die Patientin nach dem Nadelstich unwissentlich keinen Wirkstoff. Die Hormontherapie kann auf diese Weise nicht die volle Wirksamkeit entfalten, so dass der Eintritt einer Schwangerschaft unwahrscheinlicher wird.

Bemfola[®] hingegen ist in den Dosen von 75 IE, 150 IE, 225 IE, 300 IE und 450 IE verfügbar und wird mit einem *Monodosi*-Pen verabreicht. Die Dosis kann bei Bedarf angepasst, der Pen jedoch nur einmal verwendet werden. Anschließend wird der Pen zusammen mit dem restlichen Wirkstoffinhalt entsorgt.

Diese unterschiedliche Anwendung der Pens belegt, dass ein Austausch auf Apothekenebene im klinischen Alltag nicht ohne weiteres möglich ist, ohne den Therapieerfolg zu gefährden.

Dies möchten wir darüber hinaus anhand von zwei Fallbeispiele darstellen:

Bei einem automatischen Austausch zwischen GONAL-f[®] und Ovaleap[®] existiert einerseits die Problematik der unterschiedlichen Handhabung der Pens, welche durch medizinisches Personal geschult werden muss. Andererseits besteht das Risiko, dass innerhalb eines Zyklus einer Patientin zwei verschiedene Präparate eingesetzt werden, wenn im Laufe der Behandlung eine neue Verordnung erforderlich wird. Dies kann vorkommen, wenn der Arzt/die Ärztin zunächst nur für die ersten Stimulationstage ein Rezept ausstellt, wenn eine Anpassung der Dosis notwendig wird oder wenn sich die Stimulationsphase verlängert. Hierzu folgendes Beispiel:

Fall 1:

- *Ärztlicher Therapieplan:*

GONAL-f® 150 IE/d für 6 Tage, danach Ultraschallkontrolle und erneute Verordnung je nach Befund.

1. *Verordnung:* 1x 900 IE GONAL-f® (1x N1)

- In der Apotheke zunächst kein Austausch, da Rabattvertrag vorhanden.

- Am Tag 6 Ultraschallkontrolle und Erhöhung der Dosis auf 200 IE/d,

2. *Verordnung:* 1x 900 IE GONAL-f® (1x N1)

- Einlösen in anderer Apotheke, GONAL-f® 900 nicht vorrätig, deswegen Austausch gegen Ovaleap® 1x 900 IE (1x N1), entsprechend § 40b, Anlage VIIa, AM-RL und Packungsgrößenverordnung.

Hieraus ergibt sich folgende Problematik:

- Die Patientin wird innerhalb eines Zyklus mit zwei verschiedenen Präparaten behandelt. Welche Auswirkungen dies auf die Wirksamkeit und Sicherheit hat, ist unbekannt. Außerdem ist im Falle des Auftretens schwerer Nebenwirkungen und einem dadurch möglicherweise erforderlichen Krankenhausaufenthalt, wie etwa beim ovariellen Hyperstimulationssyndrom, unklar, welches Präparat dieses verursachte, was somit die Pharmakovigilanz erschwert bis unmöglich macht.
- Die Patientin ist auf die neue Applikationshilfe nicht geschult. Sie muss nun zunächst eine Kartusche mit Wirkstoff einsetzen, was bei GONAL-f® nicht notwendig ist. Bedient sie anschließend den Ovaleap®-Pen genauso wie den von GONAL-f® und drückt zum Auslösen von oben auf den Pen, dann injiziert sie sich unwissentlich keinen Wirkstoff und beeinträchtigt damit den Erfolg des gesamten Behandlungszyklus.

Der Austausch zwischen GONAL-f® und Bemfola® gestaltet sich insgesamt als kaum praktikabel, da durch die verschiedenen Injektionspens (Multidosis-Pen vs. Monodosis-Pen) und die verschiedenen Dosierungen bzw. Packungsgrößen in den meisten Fällen aufgrund der Packungsgrößenverordnung eine adäquate Substitution auf Apothekenebene nicht möglich ist. Hierzu folgendes Beispiel:

Fall 2:

- *Ärztlicher Therapieplan:*

GONAL-f® 150 IE/d für 6 Tage, danach Ultraschallkontrolle und erneute Verordnung je nach Befund

1. *Verordnung* 1x 900 IE GONAL-f® (1x N1)

- In der Apotheke kein Austausch, falls Rabattvertrag vorhanden ist oder Austausch gegen Ovaleap®

- Am Tag 6 Ultraschallkontrolle und Belassen der Dosis auf 150 IE/d für weitere 4 Tage

2. *Verordnung:* 2x 300 IE GONAL-f® (2x N1)

- Austausch in der Apotheke gegen Bemfola®: 2 Packungen N1 (1 Pen): 2x 300 IE (2x N1)

Hieraus ergibt sich folgende Problematik:

- Die Patientin spritzt täglich 150 IE Bemfola® und muss den Rest verwerfen, da es sich um einen Einzeldosis-Pen handelt.

--> Nach 2 Tagen hat die Patientin beide Pens verbraucht und verfügt über keinen Wirkstoff mehr für Tag 9 und Tag 10.

- Die Patientin wird innerhalb eines Zyklus mit zwei verschiedenen Präparaten behandelt.
- Die Patientin ist auf die neue Applikationshilfe nicht geschult.

In der klinischen Praxis bedeutet dies eine deutlich erschwerte Anwendung. Die zuvor mit dem Arzt/der Ärztin besprochene und durch das medizinische Personal geschulte Handhabung des Multidosis-Pen GONAL-f® ist nicht 1:1 auf die Handhabung von Bemfola® (Multidosis- vs. Monodosi-Pen) oder Ovaleap® (unterschiedliche Auslösemechanismen und Dosiseinstellungen der Pens) übertragbar und kann leicht zu Applikationsfehlern führen. Noch gravierender ist die Gefahr, dass innerhalb des gleichen Zyklus zwei verschiedene Präparate zum Einsatz kommen, im Zweifel sogar ohne dass der Arzt/die Ärztin hiervon Kenntnis erlangt. Dies kann zu Verwirrung, Unsicherheit und Rückfragen seitens der Patientin führen, was zusätzliche Konsultationen und erhöhten Schulungsaufwand auf Seiten von Arzt/Ärztin und Apotheker/Apothekerin mit sich bringt. Im schlimmsten Fall werden Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie gefährdet.

Zudem ist es denkbar, dass ein Wechsel von GONAL-f® zu einem Biosimilar zur Verwendung einer deutlich gesteigerten Anzahl von Pens führt, was die Kosten der Therapie erhöhen und einen Verwurf von Wirkstoff mit sich bringen kann.

Ein Austausch auf Apothekenebene von GONAL-f® gegen ein Biosimilar wie Bemfola® oder Ovaleap® ist damit nicht ohne weiteres möglich.

Novartis

Der automatische Austausch von Darreichungsformen „per se“ sollte überdacht und konkreter formuliert werden, insbesondere bei im Prinzip ähnlichen Selbstapplikationsformen, da sie die Genauigkeit der Dosis, Dienlichkeit für den Patienten und Adhärenz im Falle der Biopharmazeutika beeinflussen können. Beispielsweise konnte auch in einer retrospektiven Beobachtungsstudie [68] an 61 Patienten mit Morbus Crohn anhand von seriellen Therapiemonitoring der Arzneimittelspiegel zwischen Patienten, die eine Fertigspritze und solchen, die einen „Pen“ zur Anwendung von Adalimumab nutzten ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Ein höherer Anteil von sub-therapeutischen Arzneimittelspiegeln wurde in Patienten, die einen „Pen“ nutzen trotz äquivalenter Dosis beobachtet (63% vs. 33%; $p = 0,025$). Nach Adjustierung diverser Einflussfaktoren konnte der Einfluss der unterschiedlichen Applikationsformen auf den Adalimumabspiegel mit 9% beziffert werden. In einer Folgepublikation, in dem diese Studie an mehreren Zentren durchgeführt wurde [69], konnte zwar kein gesamthafter Unterschied beobachtet werden, sehr wohl aber zentrumsspezifische Unterschiede. Eine unterschiedliche Kommunikation, Aufklärung und Training der Patienten wird als eine mögliche Ursache genannt.

[...] Der Wirkstoff Adalimumab in einer 80 mg Dosierung wird vom Originator-Hersteller als Humira® [43] für eine im Vergleich zu den Indikationszulassungen für die 40 mg Dosierung [42] geringere Indikationsbreite angeboten. Dies erspart dem Patienten eine Injektion bei der Anfangsdosis in der Uveitis oder bei einer nach ärztlichem Ermessen erhöhten Erhaltungsdosis bei der Colitis ulcerosa. Diese Dosisstärke ist beispielsweise für die Adalimumab-Biosimilars

68 Little R. et al. (2017): Syringe is mightier than the pen: Adalimumab drug levels vary according to delivery device. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*;32:121-54.

69 Little R. et al. (2018): P709: Is there a difference in adalimumab drug levels according to pen vs. syringe use: An international, multi-centre retrospective analysis. Abstracts of the 13th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).

Hulio® [25] und Imraldi® [27] nicht auf dem Markt. Demzufolge dürfte dieses Arzneimittel im Sinne der Patienten nicht automatisch ausgetauscht werden.

Novo Nordisk

Sowohl NovoRapid®, als auch Insulin aspart Sanofi® stehen als Patronen zur Befüllung von wiederverwendbaren Pens zur Verfügung. Die jeweiligen Patronen passen jedoch nur in die wiederverwendbaren Pens der jeweiligen Hersteller (Novo Nordisk bzw. Sanofi). Bei Austausch der Patronen von Novo Nordisk durch Patronen von Sanofi in der Apotheke (und umgekehrt) müssten Apotheken auch einen wiederverwendbaren Pen der Firma Sanofi abgeben. Hierfür wird eine ärztliche Verordnung benötigt, da der entsprechende Pen ansonsten von Patient:innen bezahlt werden müsste.

Zu beachten ist zusätzlich, dass mit dem NovoPen Echo® Plus eine Dosierung in Halbdosissschritten möglich ist. Müsste der NovoPen Echo® Plus durch einen Pen der Firma Sanofi ersetzt werden, käme nur der Pen „JuniorSTAR®“ in Frage, da mit den anderen beiden wiederverwendbaren Pens von Sanofi nur eine Dosierung in ganzen Dosissschritten möglich ist. Die Dosiermöglichkeit in halben Dosissschritten ist gerade für Patient:innen im Kindesalter besonders wichtig und sollte deshalb in der Therapie durchweg gewährleistet werden.

Schließlich müsste die Verwendung des Pens der anderen Firma (im Beispiel der Firma Sanofi) den Patient:innen von Apotheker:innen erläutert werden. Anfragen von Apotheker:innen an den Kundenservice oder auch den Rufdienst der Firma Novo Nordisk legen jedoch nahe, dass nicht alle mit den Pens vertraut sind. So wurde z. B. kürzlich in einer Anfrage einer Mitarbeiterin einer Apotheke angenommen, dass Patronen der Firma Novo Nordisk nicht in den entsprechenden Pen eingesetzt werden können, da sie nicht durch den seitlichen Schlitz der Patronenhalterung passen. Erst, nachdem firmenseitig erklärt wurde, dass die Patronenhalterung aus dem Pen herausgeschraubt werden muss, um eine Patrone einzusetzen, konnte dieses Missverständnis aufgeklärt werden.

Auch bei der Verwendung der verschiedenen vorgefüllten Fertigpens (NovoRapid® FlexPen®, Insulin Aspart Sanofi Solostar®, Kirsty® Fertigpen) sind Unterschiede in der Handhabung zu berücksichtigen. Bei einem Austausch ist zwingend eine erneute Schulung der Patient:innen auf den neuen Fertigpen notwendig, um die korrekte Handhabung und Dosierung des Insulins sicherzustellen.

In diesem Zusammenhang sollte auch an ältere Patient:innen gedacht werden, denen der gewohnte Pen über Jahre vertraut war. Diese würden nun einen anderen Pen erhalten, möglicherweise mit einer anderen Farbe. Es ist fraglich, ob eine kurze Erklärung der Funktionsweise des Pens in der Apotheke für eine sichere Verwendung des Pens ausreichen kann. Patient:innen, die sowohl ein kurzwirkendes als auch ein langwirkendes Insulin verwenden, würden zudem Gefahr laufen, ihre Insuline zu verwechseln. Eine Stoffwechsellage könnte die Folge sein. Ältere alleinlebende Patient:innen sind dann möglicherweise nicht mehr in der Lage, medizinische Hilfe anzufordern.

Für das schnell wirkende Insulin NovoRapid® stehen seitens Novo Nordisk die o. g. vorgefüllten Patronen zur Verfügung. Andere Firmen bieten diese vorgefüllten Patronen nicht an. Ein Austausch gegen ein Insulin eines anderen Herstellers in der Apotheke ist daher nicht möglich.

Zu geeigneten Injektionsnadeln gibt es in der Gebrauchsinformation des NovoRapid® FlexPen® folgende Angabe:

„Der FlexPen® wurde speziell für die Verwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Einweg-Nadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm entwickelt.“

In der Gebrauchsinformation des Insulin Aspart Sanofi® SoloStar heißt es:

„Verwenden Sie nur Nadeln, die zur Anwendung von Insulin aspart Sanofi geeignet sind.“

Aus diesen unterschiedlichen Angaben kann sich eine Verunsicherung bzgl. der mit den jeweiligen Pens zu verwendenden Injektionsnadeln ergeben. Auch hierzu erreichen den Kundenservice der Firma Novo Nordisk immer wieder Anfragen.

Wie [...] erläutert, wäre eine Substitution von injizierbaren Arzneimitteln in wiederbefüllbaren Pens durch Apotheken insofern unwirtschaftlich, als dass Patient:innen für eine sichere Anwendung einen weiteren Arztbesuch vornehmen sowie eine Verordnung des passenden Pens erhalten muss. Beides generiert Zusatzkosten, v. a. bei Mehrfachwechseln, und entspricht somit nicht dem Wirtschaftlichkeitsgebot.

Die Somatotropin-haltigen Arzneimittel unterscheiden sich nicht nur in der Zusammensetzung (sonstige Bestandteile) und teilweise abweichenden Indikationen, sondern vor allem auch in der Handhabung. Aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), die zum Ziel hat, vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern, ist eine unterschiedliche Handhabung der Arzneimittel von zentraler Bedeutung:

- Applikationshilfen (Einweg-Injektionspen, Mehrweg-Injektionspen zum Wiederbefüllen mit Arzneimittelpatronen, App-unterstützter „digitaler“ Pen): einige Produkte sind als Einweg-Injektionspen ohne die Notwendigkeit eines Patronentauschs und ggf. die Rekonstitution durch Patient:innen bzw. die Angehörigen erhältlich (z. B. Norditropin®). Andere Produkte gibt es nur als Mehrweg-Injektionspen (z. B. Omnitrope®), die von Patient:innen bzw. den Angehörigen die sichere Handhabung bzgl. Patronentausch erfordern. Ferner können auch taktile Einschränkungen oder Sehstörungen bei Patient:innen oder den Angehörigen zu Unsicherheiten führen, wenn der gewohnte Injektionspen gewechselt werden muss.

Pfizer

Wir möchten darauf hinweisen, dass bei unserem Original Genotropin® bestimmte Besonderheiten bestehen, die der Substitution durch das Biosimilar Omnitrope® entgegenstehen:

- Genotropin® wird zur Eigenanwendung sowohl als Fertigspritze zur Einmalinjektion vertrieben, als auch als Fertig-Multidosis-Pen (GoQuick) und in einzelnen Ampullen, die mit Hilfe des Genotropin®-Pens injiziert werden. 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 Genotropin®-Pen ist zur Mehrfachverwendung vorgesehen und hat eine Haltbarkeit von durchschnittlich 2 bis 3 Jahren. Die Injektions-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 Nicht-Kompatibilität von Devices ist bei den Genotropin® MiniQuick-Fertigspritzen die Dosierung jeweils festgelegt. Gerade Patienten mit einer sprachlichen oder geistigen Benachteiligung wird hier die Möglichkeit geboten, die vom Arzt verordnete Dosis bei jeder Injektion sicher anwenden zu können. Des Weiteren ist der Genotropin® MiniQuick das einzige Wachstumshormon-Präparat, das ganz ohne Konservierungsstoffe auskommt und daher für Allergiker oder Patienten mit Tendenz zu Reaktionen an der Einstichstelle eine einzigartige Option darstellt.
- Die Hilfsstoffe der einzelnen Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Konservierungsmittel, Tenside und Puffersysteme. Erwähnenswert ist hier

insbesondere Omnitrope® (5mg/1,5ml) mit dem Konservierungsmittel Benzylalkohol und damit der Anwendungsbeschränkung bei Kindern < 3 Jahre.

- Die unterschiedlichen Präparate sind nicht gleichermaßen für alle Indikationen zugelassen:

Tabelle 2-1: 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 Somatotropin-Produkte Genotropin® [70], Omnitrope® [71], Humatrope® [72], Norditropin® FlexPro® [73], Norditropin® SimpleXx® [74], NutropinAq® [75], Saizen® [76], Zomacton® [77]

[...] 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. Dasselbe galt bislang auch für seine Biosimilars. Seit 2020 ist jedoch Remsima® als einziges Infliximab-Biosimilar auch als subkutane Darreichungsform in Deutschland 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 durch die Apotheke 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.“)

70 Fachinformation Genotropin MiniQuick. Stand Februar 2021.

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

72 Fachinformation HUMATROPE für Pen. Stand Juli 2021.

73 Fachinformation Norditropin FlexPro. Stand Mai 2021.

74 Fachinformation Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml. Stand Mai 2021.

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

76 Fachinformation Saizen 5,83mg/ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand Februar 2022.

77 Fachinformation ZOMACTON 4mg/10mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand Juni 2021.

- 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
- Verschiedene Therapieintervalle in der Erhaltungstherapie: i. v. alle (6-)8 Wochen, s. c. alle 2 Wochen
- 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 gefährdet.
- Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die subkutane Gabe von Biologika mit einer erhöhten Immunogenität verbunden ist [78]. Im Fall des Infliximab-Biosimilars CT-P13 scheint jedoch eher die intravenöse Gabe mit einer erhöhten Immunogenität assoziiert zu sein [78]. Es ist daher unklar, wie sich ein mehrfacher Wechsel des Applikationsweges auf die Immunogenität auswirkt.

Sanofi

Während die meisten Patient:innen, denen biotechnologisch hergestellte Arzneimittel verschrieben werden, nur eines selbst anwenden, gibt es eine Besonderheit im Bereich der Insuline: Insulinpatienten mit einer ICT (intensivierte konventionelle Therapie) erhalten zwei dieser Arzneimittel parallel, zumeist in unterschiedlichen Fertigungs: kurzwirksames und langwirksames Insulin. Es kommt auch unter heutigen Bedingungen immer wieder vor, dass Patient:innen die beiden Pens verwechseln, was zu einer schweren Hypoglykämie, ggf. mit Einweisung in die Notaufnahme, führen kann [79]. Dieses Risiko wird durch die Substitution auf Apothekenebene deutlich verstärkt, wenn die Patient:innen immer wieder wechselnde Insulinpens bekommen. Diese Problematik betrifft über 500.000 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2 [80].

Auch einer weiteren Problematik wird der Entwurf des § 40b AM-RL nicht gerecht: Es gibt Biopharmazeutika, die zu ihrer Applikation auf spezifische Medizinprodukte angewiesen sind – sowohl aufgrund der Zulassung als auch aufgrund technischer Spezifikationen. Ein verbreitetes Beispiel hierfür sind Insulinpatronen, die in der Regel nur mit bestimmten Insulinpens (Hilfsmittelverzeichnis des GKV-SV Produktgruppe 03 Applikationshilfen, Produktart: 03.29.02.0 – Insulin-Pens [81]) verwendet werden dürfen und können

78 Jarvi, N. L. et al. (2021): Immunogenicity Challenges Associated with Subcutaneous Delivery of Therapeutic Proteins. *BioDrugs*, vol. 35, no. 2, pp. 125-146, doi: 10.1007/s40259-020-00465-4.

79 Gellert AI et al. (2021): Outpatient insulin-related adverse events due to mix-up errors: Findings from two national surveillance systems, United States, 2012-2017, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*;30(5):573-581. doi: 10.1002/pds.5212. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33625786.

80 Arzneimittelrichtlinie zu Insulin degludec (https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-415/2019-07-04_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_D-109_D-405.pdf)

81 Hilfsmittelverzeichnis des GKV-SV: <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home/verzeichnis/ebec35f7-1d4d-4f80-b98b-3603e3dedaae>

[82,83,84,85,86]. Bei einem Austausch solcher Insulinpatronen kommt entweder der Patient in die Situation, dass der vorhandene Insulinpen nicht mehr für das ausgetauschte Insulin passt bzw. damit nicht verwendet werden darf oder es muss als Folge des Austauschs ein passender Insulinpen verschrieben werden. Ersteres gefährdet die Patientensicherheit und -versorgung, während Letzteres unwirtschaftlich ist, da die Kosten eines neuen Pens die möglichen Einsparungen durch den Austausch (über-)kompensieren. Diese Problematik betrifft über 100.000 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2. Zur Vermeidung dieser Problematik regt Sanofi die Bildung einer Substitutionsausschlussliste für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel an und die subsequente Aufnahme von Insulinpatronen auf diese Liste an.

Viatrix Healthcare GmbH (Viatrix)

Im Folgenden äußern wir uns bezüglich der in Absatz 1 beschriebenen austauschbaren Darreichungsform.

- Obwohl keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit, Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen dem Wirkstoff im Referenzprodukt einerseits und seinen Biosimilars andererseits zu finden sind, gibt es dennoch tiefgreifende Unterschiede zwischen den verschiedenen Darreichungsformen der Biosimilars und ihrer Referenzprodukte. Diese sind von Bedeutung für die Behandlungs- und Verordnungsentscheidung des Arztes und müssen bei der Wahl des Produkts immer in Betracht gezogen werden. Dies betrifft vor allem die Applikationsform (Pen oder Spritze) in Bezug auf die Anwendung, Funktionsweise und Handhabung (z. B. bezüglich Form, Grifffestigkeit, Auslöse- und Injektionsmechanismus etc.). Ob dem Patienten ein 2-Schritt-Pen, ein 3-Schritt-Pen oder eine Fertigspritze zur Verfügung steht, kann beträchtlichen Einfluss auf die korrekte Handhabung und Therapieadhärenz haben. Letztere setzt eine genaue Kenntnis des jeweiligen Präparats und dessen fehlerfreie Anwendung voraus. Nicht hinreichende Informationen können die Therapieadhärenz negativ beeinflussen [87].
- Ärzte haben gute Gründe, sich für eine Verschreibung von Pen oder Spritze zu entscheiden. Gerade Unterschiede in der Komplexität des Auslösemechanismus oder der Grifffestigkeit sind für Patienten mit manuellen Einschränkungen von außerordentlicher Bedeutung [88]. Gerade dieser letztere Punkt kann einen wesentlichen Einfluss auf die Anwendbarkeit der Präparate haben.
- Kommunikation und Schulung des Patienten und die damit verbundene genaue Kenntnis der Präparate ist Voraussetzung für jede Ein- und Umstellung und beeinflusst die Entscheidung, welches verfügbare Präparat eingesetzt werden kann. Bereits geringe Änderungen bei der Anwendung eines Arzneimittels können Konsequenzen für die Kontrolle der Erkrankung haben und können nur im Rahmen eines ärztlichen

82 Fachinformation Lantus Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone, Lantus SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juli 2020.

83 Fachinformation Apidra. Stand Juli 2020.

84 Fachinformation Insuman Rapid Patrone, Insuman Rapid SoloStar. Stand Juli 2020.

85 Fachinformation Insulin lispro Sanofi. Stand Juli 2020.

86 Fachinformation Insulin aspart Sanofi 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone/im Fertigpen. Stand April 2021.

87 Salaffi F. et al. (2020): Adherence to subcutaneous anti-TNF α agents in patients with rheumatoid arthritis is largely influenced by pain and skin sensations at the injection site. Int J Rheum Dis. Doi: 10.1111/1756-185X.13803.

88 Meyer SE et al. (2022): Technische Alltagshilfen in der Rheumatologie – Was ist sinnvoll, was ist bewiesen, welche Perspektiven gibt es? Aktuelle Rheumatologie; 47: 33-42.

Gesprächs herausgearbeitet und für jeden Patienten individuell bewertet werden. Zahlreiche Fachgesellschaften weisen daher auf die Notwendigkeit und Bedeutung einer Aufklärung und klaren Kommunikation des Verschreibers mit seinen Patienten hin [89,90,91].

- Auch sollte die Entscheidung zur Umstellung vom Referenzprodukt zu einem Biosimilar, oder von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar, im Idealfall gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden [92]. So sieht die gemeinsam von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), der Europäischen Kommission und dem Europäischen Patientenforum (EPF) erstellte Patienteninformation zu Biosimilars bei der Umstellung eine Informationspflicht und intensive Einbindung der Patienten vor [93].
- Eine korrekt durchgeführte Substitution der Präparate ohne jedwede Einschränkung der Darreichungsform ist mit einem enorm erhöhten Informations- und Beratungsaufwand in den Apotheken verbunden, den auch die Apotheken ohne vorausgehende intensive Befassung mit den unterschiedlichen Applikationssystemen nicht leisten können. Wenn die Substitution außerdem zu einer erneuten Verordnung mit Setzen des aut-idem-Kreuzes führen würde, gerade weil der Patient mit der Umstellung nicht zurechtkommt, wäre dies außerdem mit unnötigen zusätzlichen Kosten (nicht verwendbares Arzneimittel; weiterer Arztbesuch) verbunden.

ABDA

[...] Darüber hinaus handelt es sich hierbei mehrheitlich um parenteral anzuwendende Arzneimittel, bei denen von einer erhöhten Sensibilität der überdurchschnittlich häufig schwerstkranken Patientinnen und Patienten auszugehen ist. Bereits kleine Änderungen in der Art der Applikation können zu massiver Verunsicherung bei der Patientin bzw. dem Patienten bis hin zur fehlenden Therapietreue (Non-Adhärenz) führen.

[...] Aufgrund bestehender Unterschiede – nicht nur in der Beschaffenheit und Zusammensetzung – sondern auch in der Handhabung (z. B. Applikationshilfen, Lagerbedingungen, Spritzenentsorgung) der Biologika/Biosimilars, kann deren „automatische Substitution“ zu Verunsicherung und Vertrauensverlust der Patienten bis hin zur Therapieverweigerung führen und birgt die Gefahr von vermehrten Medikationsfehlern.

vfa

Viele der Biopharmazeutika, die in der Apotheke abgegeben werden, sind solche zur Selbstapplikation, für die die Patient:innen produktspezifische Devices benötigen. Bei einer automatischen Substitution in der Apotheke kann den Patient:innen das mit dem ausgetauschten Produkt erforderliche Device fehlen. Sie müssten erneut in die Ärzt:innenpraxis, um sich das neue Device verordnen zu lassen – mit entsprechendem administrativen und zeitlichem Aufwand für die beteiligten Ärzt:innen und Patient:innen sowie der finanziellen Zusatzbelastung für die Krankenkassen. Zudem ist fraglich, ob – bei der Vielzahl an verschiedenen Devices – in einer Apotheke alle Devices zu

89 Danese S. et al. (2017): ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease – an update. *J Crohns Colitis*;11(1).26-34.

90 British Association of Dermatologists (BAD): Position statement on biosimilars, 2017.

91 Medicines for Europe (biosimilar medicines): Positioning statements on physician-led switching for biosimilar medicines.

92 Kay et al. (2017): Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*; 0:1–10. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211937.

93 Europäische Kommission (2016): Was ich wissen sollte zu Biosimilars Informationen für Patienten. Konsensusinformationsdokument.

Demonstrationszwecken vorliegen. Weitere zeitliche Verzögerungen und Verunsicherungen bei den Patient:innen wären die Folge.

Bei Patient:innen, die mehr als ein Biopharmazeutikum mit Applikationshilfe anwenden, können Produktwechsel zudem eine erhöhte Verwechslungsgefahr mit sich bringen und damit zu möglichen negativen Auswirkungen auf Wirksamkeit und Sicherheit führen. Als Beispiel seien hier Insulinpatient:innen mit einer ICT (intensivierte konventionelle Therapie; ca. 500.000 Patient:innen in Deutschland) erwähnt, die sowohl kurz- als auch langwirksame Insuline in unterschiedlichen Fertigpens erhalten. Verwechslungen können hier zu einer schweren Hypoglykämie, ggf. mit Einweisung in die Notaufnahme, führen.

Dieses Risiko wird durch die Substitution auf Apothekenebene deutlich verstärkt, wenn die Patient:innen wechselnde Insulinpens erhalten.

AkdÄ

Weiterhin wird in der Position A [*Anm. des G-BA: betrifft eigentlich erweiterte Position B2 des Absatzes 1*] darauf hingewiesen, dass sich die einzelnen Arzneimittel hinsichtlich der Injektionsvolumina, der Handhabung und der Packungsausstattung unterscheiden können und deswegen zu befürchten sei, dass mehrfache Therapiewechsel auch aus diesen Gründen Anwendungsfehler und Nicht-Adhärenz begünstigen könnten.

Auf die Probleme der unterschiedlichen Handhabung der einzelnen Arzneimittel, die von den Patienten selbständig subkutan appliziert werden, hat die AkdÄ mehrfach hingewiesen. Die Applikation erfolgt mit einem Applikationssystem („Device“), das sich deutlich von Produkt zu Produkt unterscheidet. Damit weisen alle wirkstoffgleichen Biologika – Referenzarzneimittel und die jeweiligen Biosimilars – eine teilweise vollkommen andere Handhabung des „Device“ bei der Selbstapplikation auf. Die Handhabung muss dem Patienten in diesen Fällen in der Apotheke anhand geeigneter Maßnahmen wie z. B. Demogeräten demonstriert und erklärt werden. Dabei ist es völlig unerheblich, ob ein Referenzarzneimittel gegen ein Biosimilar ausgetauscht wird oder wirkstoffgleiche Biosimilars untereinander. Im Rahmen der ärztlichen Beratung durch den Arzt wird dies nicht erfolgen können, solange der Arzt gar nicht weiß, welches Arzneimittel in der Apotheke abgegeben wurde.

Auch wenn die Forderung nach weiterer Evidenz zur Umstellung zwischen einzelnen wirkstoffgleichen Biosimilars aus Patientensicht möglicherweise nachvollziehbar ist, dürfen damit keine wissenschaftlich unbegründeten Zweifel bzw. Bedenken ausgesprochen werden, die insbesondere Patienten verunsichern. Ärzte und Apotheker müssen hierbei entsprechend ihrem gesetzlichen Auftrag die Patienten ausführlich über biologische Arzneimittel und ihre besonderen Eigenschaften informieren und beraten.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

Es darf keine Veränderung der Applikationswege zwischen Pen oder Fertigspritze beim Austausch vorgenommen werden dürfen.

Biologika müssen, um entsprechend resorbiert zu werden, in den vorliegenden Präparationen überwiegend als intravenöse oder subkutane Applikationen verabreicht werden. Gerade für die subkutanen Applikationsformen gibt es verschiedene Geräte, um den Patient*innen diese Anwendung zu erleichtern. Hierzu zählen insbesondere Fertigspritzen oder Pens. Diese Darreichungsformen werden jeweils in den verordnenden Arztpraxen oder Ambulanzen den Patient*innen vorgestellt und nach einer gegenseitigen Absprache, was für die Patient*innen am besten umsetzbar wäre, ausgewählt. Die Einführung in die Anwendung dieser Darreichungsformen erfolgt in den behandelnden ärztlichen Zentren häufig durch Erläuterung und Delegation dieser Leistungen an das Assistenzpersonal (z. B. Fachassistenten/ Versorgungsassistenten für chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder die Rheumatologische Fachassistenz). Hierfür wurden bei der Bundesärztekammer spezielle Curricula verabschiedet, um so die Beratungsqualität dieses Assistenzpersonals garantieren zu können. Ein Austausch einer Darreichungsform, unabhängig von Fertigspritze oder Pen, ist

nicht zu befürworten und würde zu einer relevanten Störung der Adhärenz und sicherlich auch zu negativen Effekten im Sinne eines Nocebo-Effektes führen.

DGHO

Hintergrund unserer positiven Empfehlungen für den Einsatz von Biosimilars waren Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich dieser Biosimilars mit originalen monoklonalen Antikörpern aus der Rheumatologie und der medizinischen Onkologie, in denen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt wurden.

Bei der geplanten Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben und der Arzneimittel-Richtlinie zum Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken ist jetzt eine Diskussion über mangelnde Therapieadhärenz bei häufigen Präparatewechseln und insbesondere bei Verwendung unterschiedlicher Applikatoren aufgekommen. Diese betrifft vor allem die Selbstapplikation. In unserer Wahrnehmung wurde die aktuelle Diskussion vor allem von einigen Selbsthilfegruppen und von Unternehmen der pharmazeutischen Industrie initiiert.

Wir können diese Diskussion nachvollziehen, auch wenn Selbstapplikationen in der Hämatologie und Onkologie bisher eher selten sind, etwa im Vergleich mit anderen Fachgebieten wie der Rheumatologie und der Gastroenterologie.

DGRh

Die Forderung nach identischer Wirkstärke, Packungsgröße und vergleichbare Darreichungsform ist vollkommen unzureichend. Bei Austausch durch Apotheken, somit erwartbar multiplem Austausch, sind identische Indikationsgebiete, Hilfsstoffe und Darreichungsformen (Fertigspritze, Pen) ebenfalls zu fordern. Die Applikation der Biologika erfolgt i. d. R. subcutan durch die Patient:innen selbst; jede Änderung der Darreichungsform birgt die Gefahr von Fehlanwendungen. Die medizinischen, insbesondere immunologischen Folgen des multiplen Austausches biotechnologisch hergestellter Medikamente sind unzureichend untersucht und bergen u. a. die Gefahr von Nebenwirkungen und/oder nachlassender Wirksamkeit der Medikamente.

GKJR / Prof. Dr. Gerd Horneff, Leiter Kinderreumazentrum Sankt Augustin

Die verschiedenen Biosimilars für Adalimumab und Etanercept haben unterschiedliche Devices wodurch keine einheitliche Anwendbarkeit besteht.

Für Etanercept und Adalimumab stehen Fläschchen zur Entnahmen mit einer Spitze, Fertigspritzen und Pens zur Verfügung, die sich von Biosimilar zu Biosimilar erheblich unterscheiden und bei zahlreichen Patienten zu Fehlern bei der Anwendung führen können. Bei einigen Pens ist z. B. ein einmaliges bei anderen ein zweimaliges Drücken erforderlich. Wartet der Patient nicht auf das eben nur manchmal notwendige zweite Klicken, sondern entfernt den Pen vorzeitig, so wäre die Injektion nur unvollständig.

Ein teilweise laut vernehmbares Klicken hat schon manche Mutter/manchen Patienten zurückschrecken lassen und dabei die Nadel aus der Haut entfernt sodass die Injektion nicht erfolgte oder nur unvollständig. Dann müsste aufgrund der Sterilität ein neuer Pen verwendet werden und dem Kind wäre eine erneute Injektion zuzumuten.

Es ist deshalb gängige Praxis, die erste Injektion unter ärztlicher oder zumindest unter Aufsicht von geschultem Personal durchzuführen, zudem das Kind großes Vertrauen aufgebaut hat.

Nicht von allen Patienten und insbesondere nicht von Kindern kann erwartet werden, dass sie den Umgang mit immer neuen Devices schnell und zuverlässig erlernen. Barrieren sprachlicher Natur aber auch intellektueller Art sind zu bedenken.

Da diese biologischen Arzneimittel vom Patienten bzw. den Eltern selbstständig appliziert werden (z. B. subkutan) ist es unabdingbar, dass der Patient sicher und routiniert bei der

Durchführung der Applikation ist. Das ist bei stetig wechselnden zum Einsatz kommenden Applikationssystemen (Devices) nicht gewährleistet.

Laut § 40a AM-RL, Absatz 3 zum Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln gilt: „Die Ärztin oder der Arzt sollen die Patientin oder den Patienten über die Gründe der Umstellung informieren. Bei Wirkstoffen, die von Patientinnen und Patienten allein appliziert werden, soll die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels von der Ärztin oder vom Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal demonstriert werden.“

Gerade ein mehrfacher Wechsel zwischen unterschiedlichen Applikationssystemen kann bei Patienten zu Verunsicherungen und Fehlanwendungen führen.

So funktioniert beispielweise der Injektionspen des Biosimilars Idiaco® mit einem anderen System als der Injektionspen des Biosimilars Hyrimoz® (3 Schritt- vs. 2-Schritt-System).

Beispielsweise wird bei Idiaco® die Nadelschutzkappe entfernt, die Schutzkappe soll nicht abgedreht werden. Nach Drücken des Injektionsknopfes zum Starten der Injektion ist ein lautes Klicken zu hören. Der Patient soll dann den Spritzkolben beobachten und kann 5 Sekunden, nachdem der Kolben sich nicht mehr bewegt, den Fertipen von der Injektionsstelle entfernen. Das heißt, der Patient hört hier im Rahmen der Applikation ein Klicken zum Injektionsstart und die Injektion muss aktiv durch Drücken des Injektionsknopfes ausgelöst werden [28]. Bei Hyrimoz® soll die Entfernung der Schutzkappe durch Drehung erfolgen und die Injektion erfolgt automatisch durch Aufdrücken des Pens auf die Haut mit Einschieben des Zylinders in den Pen wodurch der Mechanismus sich auslöst. Der Patient hört bei der Injektion zwei laute Klicks: Während der 1. Klick den Start der Injektion anzeigt, kündigt der 2. Klick an, dass die Injektion fast beendet ist. Bei dem Applikationssystem von Hyrimoz® muss der Patient zudem mit dem Entfernen des Pens warten, bis eine grüne Anzeige im Sichtfenster erscheint und sich nicht mehr bewegt [26].

Es kann somit festgestellt werden, dass jede Applikation des Biopharmakons einem medizinischen Eingriff entspricht, der korrekt durchgeführt werden muss.

3.2 Einwände zum Absatz 2

AbbVie

Die aktuelle Formulierung in diesem Absatz hätte zur Folge, dass im Arzneimittel-Rahmenvertrag (§ 129 Absatz 5 SGB V) restriktivere Regelungen zur automatischen Substitution festgelegt werden könnten als vom G-BA selbst mit § 40b AM-RL vorgesehen.

Da die AM-RL höherrangig gegenüber dem Arzneimittel-Rahmenvertrag ist, sollte der folgende Halbsatz konsequenterweise gestrichen werden: „..., soweit hierzu in Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist.“

Auch in diesem Absatz wird der Begriff „preisgünstig“ verwendet: „Besteht keine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V, hat die Apotheke die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel vorzunehmen.“ Im Gegensatz zum vorherigen Absatz der in Bezug auf „preisgünstig“ im Sinne des § 40a Absatz 2 AM-RL ausgelegt werden muss, geht hier die Bezugnahme auf „preisgünstig“ ins Leere. An dieser Stelle bedarf es daher einer Klarstellung, insbesondere im Hinblick auf den darauffolgenden Satz „Die Bestimmungen des Rahmenvertrages nach § 129 Absatz 2 SGB V bleiben unberührt.“ – auch um ausschließen zu können, dass dort geregelte Abgabekriterien in intransparenter und ungeeigneter Weise Einzug in § 40b AM-RL erhalten.

Wie bereits weiter oben geschrieben, müssen festbetragsgeregelte Arzneimittel ebenfalls berücksichtigt werden, wenn keine Vereinbarungen nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V bestehen.

Das Wahlrecht der Patienten ist grundsätzlich zu unterstützen. Dies kann zur Aufrechterhaltung der Therapieadhärenz führen, wenn ein Patient weiterhin sein vertrautes Arzneimittel verwenden möchte. Durch die entstehende finanzielle Belastung, die der Patient selbst zu tragen hat, ist allerdings zu bezweifeln, dass von dieser Option häufig Gebrauch gemacht werden wird. Die grundsätzliche Gefahr der abnehmenden Therapieadhärenz kann durch das Wahlrecht daher nicht vollständig gemindert werden.

Biogen

[...] Nach einer Implementierung eines neu zu formulierenden Absatzes 1 unter Verwendung der Positionen B1 + B2 ist Absatz 2 folgerichtig und in der vorliegenden Form nicht zu beanstanden.

Celltrion

Absatz 2 Satz 1 3. Teilsatz lautet: „... soweit hierzu in Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist.“ Diese Formulierung sollte gestrichen werden, da hiermit die Möglichkeit eröffnet wird, von § 40b (neu) abweichende Regelungen zu formulieren. Die Arzneimittelrichtlinie stellt die übergreifende Regelung dar, die nicht durch Vereinbarungen der Partner des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 5 SGB V umgestaltet werden darf. Gleiches gilt für Absatz 2 Satz 3. Aktuell entspricht beispielsweise die in § 10 des Rahmenvertrages formulierte Abgaberangfolge der Intention des § 40b (neu). Es muss jedoch ausgeschlossen werden, dass die Bestimmungen des Rahmenvertrages und Arzneimittelrichtlinie im Widerspruch zueinander stehen können bzw. dass sich der Inhalt der Arzneimittelrichtlinie durch eine Änderung im Rahmenvertrag verändern könnte.

Hexal

Das erklärte Ziel im § 40a AM-RL ist es, dem behandelnden Arzt Hinweise für die wirtschaftliche Verordnung von biologischen Arzneimitteln zu geben. Eine wirtschaftliche Verordnung zeichnet sich dadurch aus, dass der Patient auf ein preisgünstiges Arzneimittel ein- bzw. umgestellt wird. Preisgünstige Arzneimittel sind diejenigen, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse des Versicherten besteht. In der Arztsoftware sind aktuelle Informationen zu vorhandenen Rabattverträgen zwischen den pharmazeutischen Herstellern und gesetzlichen Krankenkassen ersichtlich [94]. In der Verordnungspraxis kann demnach bereits ein Arzneimittel gewählt werden, welches den Wirtschaftlichkeitsansprüchen auch gemäß § 40b AM-RL genügt. Allerdings kann der Arzt die Entscheidung unter Einbezug sämtlicher für die Therapie relevanten patientenindividuellen Faktoren treffen. Aufgrund der bereits angesprochen hohen Rabattvertragsabdeckung durch Open-House Verträge gibt es ausreichend Wahlmöglichkeiten, um der individuellen Therapiesituation des Patienten einerseits und den Ansprüchen einer wirtschaftlichen Verordnung andererseits gerecht zu werden. Ein Austausch auf ein anderes Arzneimittel mit Rabattvertrag in der Apotheke bietet rein regulatorisch keinen ökonomischen Mehrwert und gefährdet gleichzeitig die Therapiesicherheit.

Medice

Absatz 2 regelt, dass die Apotheke in dem Fall, in dem keine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 bzw. 8a vorliegt, die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel vorzunehmen hat. In Verbindung mit den Regeln des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V in § 12

94 GKV-SV, KBV: Anforderungskatalog nach § 73 SGB V für Verordnungssoftware/ Arzneimitteldatenbanken. Anforderungen an Datenbanken und Software zur Verordnung von Arzneimitteln für Vertragsarztpraxen (Anlage 23 zu § 29 Bundesmantelvertrag – Ärzte). Pflichtfunktion P330.
https://kbv.interdata.de/websvn/filedetails.php?repname=KBV&path=%2Fkbv%2Fita-update%2FVerordnungen%2FArzneimittel%2FEXT_ITA_VGEX_Anforderungskatalog_AVWG.pdf&rev=1107&peg=1107

Absatz 1 gilt seit dem 1. Juli 2019, dass der Apotheke in diesen Fällen eines der vier preisgünstigsten Arzneimittel zur Verfügung steht [95].

Bei der Substitution biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel könnte es helfen, zur vorhergehenden Regelung in § 4 Absatz 4 zurückzukehren, nach der neben den drei preisgünstigsten im Falle der aut idem-Ersetzung auch das namentlich verordnete Arzneimittel stets zum Auswahlbereich zählte [96].

Gleichwohl der Rahmenvertrag ebenfalls nicht in die Regelungszuständigkeit des G-BA fällt, wäre es aus unserer Sicht hilfreich, den Vertragspartnern im Beschluss über den Austausch auf Apothekenebene eine Leitplanke für eine am Preis orientierte Auswahl vorzugeben. Wenn im Fall der aut idem-Ersetzung das namentlich verordnete Arzneimittel ebenfalls abgegeben werden darf, würde sich die Notwendigkeit reduzieren, sonstige Bedenken nach Absatz 5 geltend zu machen. Auch hier besteht bereits heute eine hohe Retaxationsgefahr für die Apotheken, die sich durch die Anwendung sonstiger Bedenken zur Verhinderung der Ersetzung eines biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels erhöht. Ebenso würden Aufwand und Kosten für Aufklärung, Dokumentation oder Information entfallen, wenn die Apotheke der ärztlichen Verordnung folgen darf.

Hilfsweise sollte der Auswahlbereich für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel in Bezug auf den Preisabstand erweitert werden. Ein Cent Preisdifferenz darf bei den zu befürchtenden negativen Auswirkungen und Folgekosten nicht dazu führen, dass ein ärztlich ausgewähltes und verordnetes biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel in der Apotheke ausgetauscht wird!

Der G-BA selbst hat sich in den Tragenden Gründen zur Beschlussfassung des § 40a AM-RL wie folgt geäußert (Fettdruck durch den Verfasser): „*Bestehen keine Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 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.*“

Wir schlagen daher vor, dass die Apotheke in Analogie zu den Vorgaben für die ärztliche Verordnung in den Fällen von einem Austausch absehen darf, in denen keine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 bzw. 8a vorliegt und ein biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel verordnet wurde, für das ein Festbetrag gilt, der durch den Apothekenverkaufspreis des verordneten Arzneimittels nicht überschritten wird.

Medipolis-Gruppe / Saale-Apotheke

In der mündlichen Anhörung wird ausgeführt, dass die parenteralen Zubereitungen und deren Austauschbarkeit über Rabattverträge gemäß § 130a Abs. 8 gar nicht umfasst seien, sondern lediglich gemäß § 129 Abs. 1 Satz 4 i. V. m. § 130a Abs. 8a SGB V.

Pfizer

Nach § 40b (neu) Abs. 2 ist vorgesehen, dass eine Ersetzung des verordneten Biologikums vorrangig durch ein Arzneimittel vorzunehmen ist, für das eine Vereinbarung nach § 130a Abs. 8 oder 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht. Danach soll der

95 GKV-SV und DAV: Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 1. Januar 2019, <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>

96 GKV-SV und DAV: Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016 einschließlich der Inhalte der 1. Änderungsvereinbarung vom 30. Mai 2015 und der 2. Änderungsvereinbarung vom 30. September 2016, <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>

Abgabevorrang rabattvertragsgeregelter Arzneimittel auch bei Fertigarzneimitteln gelten, die für parenterale Zubereitungen verwendet werden, und für die eine Rabattvereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V geschlossen wurde. Das Problem besteht jedoch darin, dass der dahinter liegende Gedanke, die Wirtschaftlichkeit werde über eine Rabattvereinbarung hergestellt, bei Fertigarzneimitteln zur parenteralen Zubereitung in der Onkologie nicht trägt:

- Für 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 daher keine regelhafte Aussage dazu treffen, dass jedes Arzneimittel mit Rabattvertrag als preisgünstig angesehen werden kann. Die bestehenden Unterschiede bei den Abschlägen zeigen, dass eine arzneimittelübergreifend getroffene Annahme, die Wirtschaftlichkeit werde durch entsprechende Rabattvereinbarungen hergestellt, für parenterale Zubereitungen nicht haltbar ist.
- 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 Apotheken kaum bekannt sein wird, ist zu vermuten, dass sich die Apotheken an einen Abgabevorrang 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.

Wir halten es daher für erforderlich, dass die parenteralen Zubereitungen allgemein von der Substitution auf Apothekenebene ausgeschlossen werden und dies in § 40b (neu) entsprechend umgesetzt wird.

[...] Das bei biologischen Arzneimitteln zur parenteralen Zubereitung geltende System der Hilfstaxe stellt auch den Abgabevorrang für Rabattarzneimittel in Frage. [...] Auch für rabattvertragsgeregelte biologische Arzneimittel zur parenteralen Zubereitung [*gelten*] nach der Hilfstaxe sehr unterschiedliche Abschläge, weswegen eine pauschale Gleichsetzung aufgrund eines Rabattvertrags nicht trägt.

ratiopharm

§ 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V sieht eine Apothekensubstitution im Bereich der parenteralen Zubereitung nur für wirkstoffgleiche Arzneimittel vor, für die ein spezieller Rabattvertrag nach § 130a Abs. 8a SGB V abgeschlossen worden ist. Nach dem Gesetzeswortlaut gilt für den Fall, dass kein solcher Rabattvertrag besteht, keine ersatzweise Austauschverpflichtung nach der Maßgabe des Rahmenvertrages. Dieses ist nur für die Fälle des § 130a Abs. 8 SGB V vorgesehen. § 40b Abs. 2 des Entwurfs sieht jedoch – entgegen der gesetzlichen Regelung – eine rahmenvertragliche Ersetzungspflicht ersatzweise auch für die parenteralen Zubereitungen vor, wenn kein Rabattvertrag nach § 130a Abs. 8a SGB V besteht.

Viatrix

Nach § 40b Absatz 2 Satz 2 sollen die in § 40b Absatz 1 definierten Kriterien zur Abgabe preisgünstiger Arzneimittel auch für Arzneimittel in *parenteralen Zubereitungen* gelten.

Parenterale Zubereitungen sind aber auf individuelle Eigenschaften (Gewicht, Körperoberfläche, etc.) der Patienten abgestimmte Arzneimittel. Die Wirkstoffmengen pro applikationsfertige Einheit variieren insofern von Patient zu Patient.

Zudem werden die einzelnen Biosimilar-Gebinde für die Zubereitung mehrerer Infusionslösungen für verschiedene Patienten und Versicherte unterschiedlicher Kassen genutzt. Wirkstärke und Packungsgröße sind daher keine geeigneten Kriterien für den Austausch: Im Hinblick auf die dadurch eingeschränkte Möglichkeit, eine kassenindividuelle Zuordnung des einzelnen Gebindes vorzunehmen, sieht § 130 Abs. 8a SGB V folgerichtig vor, dass auf Landesebene durch die entsprechenden Kassenverbände einheitlich und gemeinsam mit pharmazeutischen Unternehmen Rabatte für die jeweils verwendeten Fertigarzneimittel für die in Apotheken hergestellten parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patienten vereinbart werden können.

Wegen der verschiedenen mit der Zubereitung verbundenen praktischen Herausforderungen z. B. des sog. Verwurfes von Restmengen in den Gebinden existiert nach Anlage 3 der Hilfstaxe ein separates Preisrechnungssystem für die applikationsfertigen Einheiten. In diesem Rahmen werden zwischen den pharmazeutischen Unternehmen und den zubereitenden Apotheken Preisabschlüsse vereinbart.

Als Folge der mit einer Substitutionsmöglichkeit zu erwartenden Rabattvertragsabschlüsse nach § 130a Absatz 8a SGB V würde es hier somit zu einer mehrfachen Rabattierung der Arzneimittel kommen. Eine doppelte Rabattierung hätte entweder für die pharmazeutischen Unternehmen oder die Apotheken erhebliche wirtschaftliche Folgen.

Daher ist es – wenn überhaupt – nur sehr vereinzelt zu Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8a SGB V gekommen.

Die Hilfstaxe hat sich insofern als alleiniges Instrument zur Erschließung von Wirtschaftlichkeitsreserven bei parenteralen Zubereitungen bewährt. Eine Regelung zur Substitution von biologischen Parenteralia lehnen wir daher ab.

ABDA

Problematisch erachten wir die Regelungen in Absatz 2 Sätze 2 und 3. Hiernach soll außerhalb des Rabattmarktes die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel erfolgen. Die Bestimmungen des Rahmenvertrages nach § 129 Absatz 2 SGB V blieben unberührt.

Diese Regelungen fügen sich bezogen auf die Abgabe von Fertigarzneimitteln in die bestehende Gesetzes- und Vertragssystematiken ein, da der Rahmenvertrag Regelungen zur Abgabe preisgünstiger Arzneimittel in diesen Fällen enthält.

Diese Regelungen gelten jedoch ausschließlich für *Fertigarzneimittel* und nicht für die Verwendung preisgünstiger Arzneimittel in *Rezepturen*. Regelungen insoweit befinden sich aktuell nicht im Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V, sondern in Anlage 3 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe). Dort wird die Preisberechnung für parenterale Zubereitungen bestimmt.

In den Anwendungsbereich fallen zunehmend biotechnologisch hergestellte Arzneimittel. Nach diesen Regelungen ist für die Preisberechnung der günstigste Apothekeneinkaufspreis bei patentgeschützten Arzneimitteln und der zweitgünstigste Apothekeneinkaufspreis bei nicht patentgeschützten Arzneimitteln in Ansatz zu bringen.

Um die bewährte Systematik nicht durcheinander zu bringen, ist anzuraten, Absatz 2 Satz 3 des Richtlinienentwurfs wie folgt zu formulieren:

„Die Bestimmungen des Rahmenvertrages nach § 129 Absatz 2 SGB V sowie der Vereinbarung, welche die zur Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildete maßgebliche Spitzenorganisation der Apotheker und der Spitzenverband Bund der Krankenkassen auf Grund von Vorschriften nach dem Arzneimittelgesetz getroffen haben, bleiben unberührt.“

BAH

Zur Umsetzung der Regelung in diesem Absatz fehlen für den Austausch wichtige grundlegende Informationen, die ursprünglich mit Umsetzung des gesetzlichen Auftrages gegeben werden sollten. Diese Hinweise fehlen sowohl in den bereits umgesetzten Beschlüssen (§ 40a AM-RL in Verbindung mit Anlage VIIa) als auch in dem vorliegenden Entwurf.

BDOC

Auch hier halten wir mit obiger Begründung die Ergänzung der Besonderen Versorgungsverträge nach § 140a SGB V für sachgerecht und schlagen daher folgende Ergänzung in Satz 2 vor:

„Besteht keine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V *oder nach § 140a Absatz 1 SGB V*, hat die Apotheke die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel vorzunehmen.“

BPI

Das automatische Ersetzen in Apotheken eines biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel), für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht, durch ein Preisgünstiges verkennt die Dynamiken im Biosimilarmarkt: Beispielsweise wurden alleine im vergangenen Jahr vier Nachahmerprodukte des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab – ein Krebsmedikament – zur Vermarktung in Europa durch die EU-Kommission zugelassen. Diese Dynamik im Markt wird sich in den kommenden Jahren nicht abschwächen, was die Konkurrenzsituation und somit die Preisentwicklung zugunsten der wirtschaftlichen Ressourcen des Gesundheitssystems beeinflussen wird. Je nach Indikationsgebiet wird es künftig in kurzen Zeitabständen immer wieder neue Nachahmerprodukte geben, die einem Patienten beziehungsweise einer Patientin nach dieser Regelung automatisch und ohne Wissen der verordnenden Praxis durch die Apotheke dispensiert werden müsste. Die Folge wäre ein dauerhafter nicht durch den verordnenden Arzt oder die verordnende Ärztin kontrollierbarer und nachverfolgbarer Mehrfachwechsel für Patientinnen und Patienten.

Dieses „Präparate-Hopping“ ist nicht wünschenswert, dieser Passus ist daher aus medizinischen Gründen (Adhärenz, Nocebo-Effekte, Pharmakovigilanz, Ärztin/Arzt-Patient/Patientin-Kommunikation) abzulehnen.

Pro Generika / AG Pro Biosimilars

Die Substitution von biologischen Arzneimitteln in parenteralen Zubereitungen ist grundsätzlich nicht zu empfehlen, da es sich um einen besonders sensiblen Therapiebereich handelt. In der Anlage 3 der Hilfstaxe existiert zudem bereits ein separates Preisberechnungssystem für applikationsfertige Einheiten, das auf vereinbarten Preisabschlägen beruht, die die pharmazeutischen Unternehmen gewähren.

VZA

Aus der Regelung des künftigen Satz 12 [*Anm. des G-BA: § 129 Absatz 1 SGB V*] folgt für Biologika, die in parenteralen Zubereitungen verarbeitet werden, dass nur dann, wenn gesetzliche Krankenkassen einen einheitlichen und gemeinsamen Rabattvertrag nach § 130a Abs. 8a SGB V geschlossen haben, überhaupt nur eine Ersetzungspflicht für die Apotheken besteht. [...] Diese gesetzliche Konzeption hat zwei maßgebliche Gründe:

- (1) Zum einen werden in der sogenannten Anlage 3 zur Hilfstaxe als Regelung nach § 129 Abs. 5c Satz 1 SGB V je Biologikum fortlaufend Preise und Abschläge zwischen dem GKV-SV und dem DAV verhandelt, so dass den Krankenkassen dauerhaft Preisvorteile in Form von apothekenseitig zu gewährenden Abschlägen zufließen.

- (2) Zum anderen besteht aus Gründen der Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebotes die Notwendigkeit, nicht aufbrauchbare Anbrüche von Biologika-Packungen und -Vials zu vermeiden, um die von den Krankenkassen zu tragenden Verwürfe dieser Arzneimittel so gering wie möglich zu halten.

Aus diesen Gründen und weil man jedwedes rabattvertragsbedingtes Ersetzungschaos aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit unter der Werkbank vermeiden will, hat der Gesetzgeber das Instrument des Rabattvertrages – wenn die Krankenkassen es für erforderlich halten – zusätzlich zum Instrument der Anlage 3 zur Hilfstaxe nur gestattet, wenn die Krankenkassen gemeinsam und einheitlich vorgehen (vgl. § 130a Abs. 8a Satz 2 SGB V).

Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V haben weder die Ärzte noch die Apotheken im Bereich der Fertigarzneimittel, die in parenteralen Zubereitungen in der Onkologie zum Einsatz kommen, zu beachten. Dass die Krankenkassen hier dennoch entsprechende – an die Ärzte gerichtete – Rabattverträge im Bereich der Parenteralherstellung schließen, ist ein offenes Geheimnis. Rechtmäßig macht es das Vorgehen der Kassen nicht.

Mit Satz 4 in § 130a Abs. 8a SGB V betont der Gesetzgeber die Verantwortung der Krankenkassen, im Bereich der onkologischen Versorgung der Versicherten die „Rabattschraube“ nicht zu überdrehen, da Versorgungsengpässe hier mit dem frühzeitigeren Tod von Versicherten wegen der Unmöglichkeit des Ausweichens auf andere standardgerechte Therapieregime korrelieren. Aus diesem Grund gibt es bislang neben dem kollektivvertraglichen für die Krankenkassen hocheffektiven Preisregime der Anlage 3 zur Hilfstaxe auch kein weiteres, durch Rabattverträge nach § 130a Abs. 8a SGB V geprägtes „Nebenpreisregime“.

Der G-BA ist durch seinen Auftrag in § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V nicht gehalten und auch nicht befugt, an dieser gesetzlich vorgegebenen Systematik Änderungen vorzunehmen. [...]

Es ist weder Aufgabe des G-BA noch ist er dazu berechtigt, das vom Gesetzgeber schon festgelegte, spezifische Ersetzungsregime im Bereich der parenteralen Zubereitungen mit Biologika zu verändern. Die Regelungskompetenzen zur Wirtschaftlichkeit liegen insoweit beim GKV-SV und dem DAV (mit dem Instrument der Anlage 3 zur Hilfstaxe) und – nur falls daneben von den Kassen gewünscht – bei den Krankenkassen selbst (einheitlich und gemeinsam nach § 130a Abs. 8a SGB V).

[...] Der G-BA muss zu Absatz 1 zunächst zwingend noch ergänzend klarstellen, dass diese Regelung nur für Biologika gelten kann, die in der Apotheke als Fertigarzneimittel abgegeben werden. D. h., nur für die Situation, in der der Patient die Packung des Biologikums in der Apotheke bzw. im Wege des Versandes von der Apotheke entgegennimmt.

[...] Die im Beschluss des G-BA derzeit vorgesehene undifferenzierte Regelung einer Pflicht zur „Abgabe eines wirkstoffgleichen, preisgünstigen Arzneimittels“ im Bereich der parenteralen Zubereitungen *[läuft]* der gesetzlichen Regelung in § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V zuwider und ist wegen des Verstoßes gegen höherrangiges Recht rechtswidrig und zu korrigieren.

[...] Auch der dritte Satz ist mit dem Gesetzestext in § 129 SGB V unvereinbar. Im Bereich der Parenteralia gibt es das hier proklamierte Wahlrecht des Versicherten nicht. § 129 Abs. 1 Satz 6 SGB V nimmt nur auf die Sätze 3 und 5, nicht jedoch auf den Satz 4 Bezug.

Insgesamt bedarf es des Absatzes 2 nicht, da das Gesetz – wie oben dargestellt – alle Regelungen schon selbst getroffen hat. Das gilt auch für die Biologika, wenn sie als Fertigarzneimittel abgegeben werden.

AkdÄ

Es wird geregelt, dass entweder ein nach § 130a SGB V rabattiertes Arzneimittel abgegeben wird oder, wenn noch keine Rabattverträge bestehen, ein preisgünstiges Arzneimittel. Nach dem § 12 des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V muss im zweiten Fall eines der vier

preisgünstigsten Fertigarzneimittel abgegeben werden [22]. Beim Preisvergleich müssen das Wirtschaftlichkeitsgebot sowie alle gesetzlichen Rabatte beachtet werden. Sind diese vier günstigsten Fertigarzneimittel nicht lieferbar, hat die Apotheke das nächstpreisgünstige, verfügbare Fertigarzneimittel abzugeben. Bei der Auswahl darf das abzugebende Fertigarzneimittel nicht teurer als das verordnete sein.

Mit dieser Regelung würde eine automatische Substitution für Biologika und Biosimilars nach dem Vorbild der Generika eingeführt werden. Solange für eine Krankenkasse keine Rabattvereinbarung nach § 130a SGB V besteht, würde der Patient eines der vier preisgünstigsten Fertigarzneimittel erhalten, wobei hierbei anzunehmen ist, dass es sich dabei um ein Biosimilar handeln wird.

Die AkdÄ weist darauf hin, dass diese Regelung die Auswahl des abzugebenden biologischen Arzneimittels ausrichtet nach den im Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V vereinbarten Vorgaben zur Abgabe von Arzneimitteln zu Lasten der GKV. Dies würde aber mit der von der AkdÄ befürworteten Ausgestaltung des neuen § 40b Absatz 1 (Position B1 + B2) kollidieren, nach dem das abzugebende Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein sollte. Der Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V, dessen Bestimmungen nach § 40b Absatz 2 AM-RL ungerührt bleiben, sieht im § 9 allerdings vor, dass die Zulassung für ein gleiches Anwendungsgebiet, also die Übereinstimmung in einem von mehreren Anwendungsgebieten, ausreichend ist. Somit würde sich eine gegensätzliche Regelung ergeben, bei der zu klären wäre, welche rechtliche Vorschrift – die AM-RL nach § 129 Absatz 1a SGB V oder der Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V – in der Normenhierarchie höher steht.

Der neue § 40b AM-RL soll zum 16.08.2022 in Kraft treten. Dass zu diesem Zeitpunkt eine Anpassung des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V bezüglich der Vorgabe zur Übereinstimmung der Anwendungsgebiete bereits erfolgt sein wird, kann der G-BA vermutlich nicht sicherstellen. Daher fordert die AkdÄ, dass der Absatz 2 des neuen § 40b AM-RL entsprechend angepasst wird, um eine rechtssichere Abgabe eines biologischen Arzneimittels zu ermöglichen, das mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen ist. Dies ist zwingend erforderlich, um die Patientenadhärenz sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit nicht zu gefährden.

Die AkdÄ schlägt folgende Änderung (in *kursiv*) des Absatzes 2 vor:

Die Ersetzung nach Absatz 1 ist durch ein Arzneimittel vorzunehmen, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht, soweit hierzu in Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist. Besteht keine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V, hat die Apotheke die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel vorzunehmen. *Dabei muss das abzugebende Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein.* Die weiteren Bestimmungen des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V bleiben unberührt.

Die AkdÄ weist außerdem darauf hin, dass Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 SGB V (sog. Rabattverträge) nur für einen bestimmten Zeitraum beschlossen werden und sich entsprechend ändern können. Dies würde dazu führen, dass Patienten immer wieder umgestellt werden müssen, um die Wirtschaftlichkeit der Verordnung zu gewährleisten. Dies wird zwar als medizinisch unbedenklich angenommen, allerdings können solche multiplen Umstellungen die Adhärenz sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit negativ beeinflussen. Im Gegensatz zur Umstellung bei Generika muss bei Referenzarzneimitteln und Biosimilars der Patient ausführlich informiert und beraten werden. Zudem muss die Handhabung des jeweiligen Device bei der Applikation des Arzneimittels demonstriert und ggf. mit dem Patienten geübt werden.

3.3 Einwände zum Absatz 3

3.3.1 Unterstützung von Position A + B1

Celltrion

Position A + B1 beschreibt den Fall, dass auch biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel untereinander ausgetauscht werden dürfen, wenn die Zulassung mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel erfolgt ist. Die Position A + B1 entspricht somit § 40a Absatz 4 der AM-RL, die diesen Austausch grundsätzlich vorsieht.

Für die Apothekerin/den Apotheker gestaltet sich die Situation allerdings grundsätzlich schwieriger, da dieser keine Informationen über die Diagnose der Patientin/des Patienten vorliegen hat. Ein Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Indikationen wird bereits bei den Ärzten abgelehnt und sollte auch nicht auf Ebene der Apotheke eingeführt werden.

Überhaupt kann dieser Austausch nur dann erfolgen, wenn eine Ärztin/ein Arzt eine Verordnung vorgenommen hat, die kein aut-idem vorsieht und kein rabattiertes Arzneimittel betrifft. In diesen Fällen sollte die Ersetzung auf ein preisgünstigeres biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel nur dann möglich sein, wenn sichergestellt werden kann, dass die zugelassenen Indikationen identisch sind. Dies kann nur in Abstimmung mit dem behandelnden Arzt/der Ärztin erfolgen oder indem die Anlage VIIa zum Abschnitt M der AM-RL zusätzlich Informationen für die biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel mit identischen Anwendungsgebieten bereitstellt, so dass ein „off-label use“ ausgeschlossen werden kann, und die Patientin/der Patient geschützt ist. Ebenfalls muss in diesem Zusammenhang sichergestellt werden, dass die Anlage VIIa jederzeit aktuell gehalten wird, was gerade in zeitlicher Nähe zum Patentablauf eines Medikaments enorme Bedeutung erhält.

Der Position A + B1 kann somit unter der Bedingung zugestimmt werden, dass sichergestellt wird, dass eine Ersetzung nur dann erfolgt, wenn es sich um jeweils gleiche zugelassene Anwendungsgebiete der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel handelt.

AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich für Position A + B1 aus.

Es wird geregelt, dass der Austausch in der Apotheke zwischen einem Referenzarzneimittel und einem seiner Biosimilars erfolgen kann bzw. zwischen einem Biosimilar und dem jeweiligen Referenzarzneimittel bzw. zwischen Biosimilars, die bei ihrer Zulassung auf dasselbe Referenzarzneimittel Bezug nehmen. Die möglichen Abgabekonstellationen sind folgend tabellarisch dargestellt:

Verordnetes Arzneimittel	Abzugebendes Arzneimittel nach Maßgabe des § 40b Absätze 1-2 AM-RL*
Referenzarzneimittel A	Biosimilar B oder Biosimilar C
Biosimilar B**	Referenzarzneimittel A oder Biosimilar C
Biosimilar C**	Biosimilar B oder Referenzarzneimittel A
* Ein rabattiertes Arzneimittel nach § 130a SGB V oder eines der vier günstigsten Arzneimittel auf dem Markt	
**Biosimilar B und Biosimilar C sind als Biosimilars zum Referenzarzneimittel A im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen.	

Nach Position B2 soll der Austausch eines Biosimilars gegen ein anderes Biosimilar, auch wenn beide als Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der

Richtlinie 2001/83/EG zugelassen wurden, erst dann erlaubt sein, wenn Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt.

Es ist richtig, dass Umstellungen von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar zum selben Referenzarzneimittel nicht in Studien untersucht wurden. Die Forderung, Evidenz zu solchen Umstellungen in klinischen Studien zu generieren, ist allerdings in der klinischen Realität nicht umzusetzen. Folgende Punkte sprechen zudem dafür, dass bei solchen Umstellungen keine negativen Einflüsse auf Wirksamkeit und Sicherheit zu erwarten sind:

- Da jedes Biosimilar bei seiner Zulassung eine biologische, chemische, pharmakologische, toxikologische und therapeutische Vergleichbarkeit (Biosimilarität) mit einem Referenzarzneimittel belegen muss, und zwar in mindestens einer sensitiven Indikation und Patientenpopulation, ist davon auszugehen, dass Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel weitestgehend vergleichbare biologische, chemische, pharmakologische, toxikologische und therapeutische Eigenschaften aufweisen.
- Der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar ist mittlerweile gut untersucht worden. Studien haben diesbezüglich keine Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit inkl. Immunogenität erbracht [97,98,99,100,101].
- Der Produktionsprozess biologischer Arzneimittel basiert auf DNA-Technologie und Hybridomatechniken. Daher können Änderungen des Herstellungsprozesses, z. B. produzierende Zelllinie, Kulturmedium oder Kulturbedingungen zu Arzneimittelmolekülen führen, die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen, in den Nukleinsäurevarianten und auch in der Glykosylierung aufweisen. Die Qualität und Eigenschaften biologischer Arzneimittel können sich dementsprechend aufgrund von Modifikationen des Herstellungsprozesses nach der Erstzulassung verändern. In wissenschaftlichen Publikationen wurde gezeigt, dass im Durchschnitt etwa zwei Änderungen des Produktionsprozesses pro Jahr und Biologikum erfolgen. Diese Änderungen können als eine Art „Umstellungen“ betrachtet werden und bringen damit zusätzliche Evidenz dafür, dass auch mehrfache Umstellungen i. d. R. unproblematisch ablaufen.
- Biologische Arzneimittel weisen eine chargenspezifische, inhärente Mikrovariabilität aufgrund biotechnologischer Herstellungsprozesse auf [34]. Selbst Patienten, die jahrelang mit „demselben“ Biologikum behandelt wurden, haben demnach mit der Applikation einer anderen Charge desselben Arzneimittels eine Umstellung auf „im Wesentlichen gleiche Biologika“ erlebt.

Dass der mehrfache Therapiewechsel die Adhärenz gefährden und Nocebo-Effekte bedingen kann, ist bekannt. Dass dies aber insbesondere beim Therapiewechsel von Biosimilars untereinander der Fall sein soll, wie in den Tragenden Gründen zu Position B2 ausgeführt wird,

97 Gerdes S et al. (2018): Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*;32(3): 420-427.

98 Blauvelt A. et al. (2018): Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*, 179(3):623-631.

99 Macaluso FS et al. (2021): The SPOSIB SB2 Sicilian Cohort: Safety and Effectiveness of Infliximab Biosimilar SB2 in Inflammatory Bowel Diseases, Including Multiple Switches. *Inflamm Bowel Dis*; 27(2): 182-189.

100 Cohen SB et al. (2018): Extension Study of PF-05280586, a Potential Rituximab Biosimilar, versus Rituximab in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 70(11): 1598-1606.

101 Genovese MC et al. (2019): FKB327, an adalimumab biosimilar, versus the reference product: results of a randomized, Phase III, double-blind study, and its open-label extension. *Arthritis Res Ther*; 21(1): 281.

ist weder wissenschaftlich belegt noch zu erwarten. Es werden keine Studien dazu vorgelegt und auch keine weiteren hierfür relevanten Quellen.

DGHO

Die Position A + B1 „oder dieses ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) ist, das mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel wie das Verordnete zugelassen ist.“ ist für uns akzeptabel.

3.3.2 Unterstützung von Position B2

AbbVie

Konkret auf den Beschlussentwurf beziehend ist Position A + B1 abzulehnen. Es fehlt weiterhin an Evidenz, die die Sicherheit beim mehrfachen Wechsel zwischen Biosimilars belegt – besonders beim Austausch in der Apotheke. Biosimilars sind auf ein jeweiliges Referenzarzneimittel zugelassen. In den jeweiligen Zulassungsstudien belegen sie ihre Sicherheit und Wirksamkeit gegenüber dem Referenzarzneimittel. Zulassungsstudien sind allerdings keine Umstellungsstudien. Zur Feststellung der Unbedenklichkeit der automatischen Substitution in der Apotheke, bedarf es daher entsprechender Umstellungsstudien für die jeweiligen Biologika. Dies intendiert ebenfalls das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) [21]: *„Voraussetzung für einen aut-idem-Austausch eines Biosimilars ist vielmehr eine vorherige Feststellung der Austauschbarkeit durch den G-BA [...]. Zudem wird für das Inkrafttreten des aut-idem-Austauschs auf Apothekenebene [...] eine Vorlaufzeit von 3 Jahren vorgesehen. In diesem Zeitraum [...] sollen wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars gesammelt und bewertet werden.“*

Mehrfache Umstellungen zwischen Biologika bergen weiterhin das Risiko, die Arzneimitteltherapiesicherheit, die Therapieadhärenz und das allgemeine Patientenwohl zu gefährden.

Da im GSAV *„jedoch keine automatische Austauschbarkeit geregelt“* [21] wird, darf Anlage VIIa der AM-RL nicht als Basis zur Austauschbarkeit von Biologika herangezogen werden.

AMGEN

AMGEN lehnt die Position A + B1 ab und unterstützt den in Position B2 formulierten Regelungsvorschlag.

Nach § 40b Absatz 3 AM-RL kann die Substitution eines Referenzarzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel in der Apotheke erfolgen. Ebenso könnte der Prozess auch vice versa erfolgen, wenn das Referenzarzneimittel wirtschaftlicher ist.

Die Zulassungsbehörden prüfen, ob das Biosimilar im Vergleich zum Referenzarzneimittel therapeutisch vergleichbar ist. Eine Vergleichbarkeit verschiedener Biosimilars untereinander ist nicht Gegenstand der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Die EMA hebt zudem hervor, dass ein Austausch nur unter Einbeziehung des Betroffenen stattfinden soll: *Any decision on switching should involve the prescriber in consultation with the patient [...]* [34]. Aufgrund der aktuell verfügbaren Evidenz sind zurzeit keine verlässlichen Aussagen zu den Auswirkungen auf die Patientenadhärenz und den Therapieerfolg (z. B. Nocebo-Effekt [15]) möglich, wenn multiple Switches vom Referenzarzneimittel auf Biosimilars sowie von einem zum anderen

Biosimilar in der Apotheke und ohne Wissen und Kommunikation des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin mit den Betroffenen erfolgen [102,103].

Die Zulässigkeit einer Extrapolation im Sinne einer generellen Austauschbarkeit, die nicht Gegenstand einer zulassungsrechtlichen Bewertung ist, wird kontrovers diskutiert [104].

Hexal

Im dritten Absatz zum Entwurf des § 40b wird der Auswahlbereich beschrieben, aus dem der Apotheker das abzugebende Arzneimittel zu wählen hat. In erster Linie soll ein automatischer Austausch zwischen einem Biosimilar und dem jeweiligen Referenzarzneimittel ermöglicht werden. Position A + B1 müssen wir klar widersprechen, da ein (Multi-)Switch zwischen Biosimilars auf Apothekenebene ohne ärztliche Begleitung weder sachgemäß noch zweckmäßig ist und keine hinreichende Evidenz für die Unbedenklichkeit einer automatischen Substitution von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar vorliegt. Dies lässt sich aus diversen Phase III Zulassungsstudien ableiten, die allesamt die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität eines Biosimilars mit dem jeweiligen Referenzprodukt im einfachen oder auch mehrfachen Switch untersuchen. Ein Austausch zwischen mehreren Biosimilars einer INN wird nicht untersucht [98,105,106,107,108,109]. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu fordern, dass die an dieser Stelle als Referenzliste zitierte Anlage VIIa zur AM-RL ja gerade keine Aussagen zur therapeutischen Vergleichbarkeit der in einer Zeile zusammengefassten Präparate zulässt, sondern alleinig regulatorische Zulassungszusammenhänge abbildet.

[...] Eine automatische Substitution zwischen Biosimilars untereinander nur auf der Grundlage desselben Referenzprodukts zu definieren, ist mangels limitierter Evidenz sowie aufgrund der dargestellten Unsicherheiten und Gefahrenpotentiale entschieden abzulehnen. Selbst die übergeordnete Logik, dass das Referenzprodukt und das jeweilige bezugnehmende Biosimilar in die automatische Substitution eingeschlossen werden soll, schafft mit Blick auf die intendierte generalistische Austauschbarkeit aller biologischen Wirkstoffe mit zugelassenen Biosimilars keine Sicherheit für den Apotheker, einen Austausch ohne molekül-, produkt- und patientenspezifisches Wissen allein auf Basis seiner pharmazeutischen Fachkompetenz vorzunehmen. Mit einer automatischen Substitution in der Apotheke ist zwangsläufig ein Eingriff in die Therapiehoheit des Arztes verbunden – dadurch kann er seiner berufsrechtlichen Verantwortung nicht mehr nachkommen und setzt sich letztlich Haftungsrisiken aus. Zudem wird in den Tragenden Gründen zum Beschluss von § 40a AM-RL

102 Mysler, E. et al (2021): Biosimilar-to-Biosimilar Switching: What is the Rationale and Current Experience? *Drugs* 81(16): 1859-1879.

103 Ribaldone, D. G. et al. (2021): Switching from Biosimilar to Biosimilar Adalimumab, Including Multiple Switching, in Crohn's Disease: A Prospective Study. *Journal of Clinical Medicine* 10(15): 3387.

104 Halimi, V. et al. (2020): Clinical and Regulatory Concerns of Biosimilars: A Review of Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17(16): 5800.

105 Cohen SB. et al. (2019): Long-term safety, efficacy, and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and adalimumab reference product in patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis: results from a phase 3b extension study (VOLTAIRE-RAext). *Expert Opin Biol Ther*, 19(10):1097-1105.

106 Emery P. et al. (2017): Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis*, 76(12):1986-1991.

107 Yoo DH et al. (2017): Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*, 76(2):355-363.

108 Park W. et al. (2017): Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*, 76(2):346-354.

109 Griffiths CEM et al. (2017): The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*, 176(4):928-938.

explizit klargestellt, dass das pharmazeutische Personal über das vorliegende Verordnungsblatt hinaus keine Informationen hinsichtlich einer Umstellung oder Beibehaltung des verordneten Biologikums hat.

Lilly

Bei einem Biosimilar handelt es sich um ein Arzneimittel mit physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften, das einem anderen biologischen Arzneimittel (Referenzarzneimittel), das bereits in der Europäischen Union vermarktet wird, sehr ähnlich, aber nicht identisch ist [9]. Trotz der hohen Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel können Abweichungen aufgrund der natürlichen Variabilität der biologischen Quelle und des biopharmazeutischen Herstellungsverfahrens auftreten. Zudem besteht bei biologischen Arzneimitteln eine gewisse Chargenvariabilität. Aufgrund ihrer differenzierten Zusammensetzung und molekularen Größe besteht die Möglichkeit einer unerwünschten Immunreaktion, welche sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars auswirken kann. Die in den Tragenden Gründen aufgeführte Position B2 beschreibt, dass einfache und mehrfache Therapiewechsel von Biosimilars untereinander bisher nicht untersucht wurden. Der G-BA beschreibt in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) – Erstfassung vom 08. Juni 2021, dass sich biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel in der Glykosylierung und Tertiärstruktur unterscheiden können. Daher kann eine mögliche Ersetzung von Biologika durch Biosimilars erst dann hinreichend berücksichtigt werden, wenn gute Evidenz zum Austausch der Biosimilars untereinander vorliegt. Vor dem Hintergrund der Arzneimittelsicherheit sieht Lilly eine automatische und regelhafte Substitution in Apotheken ohne medizinische Begründung daher als äußerst kritisch und diese sollte erst erfolgen, wenn eine ausreichende Evidenz, welche die Unbedenklichkeit der Umstellung belegt, vorliegt.

Novartis

Dieser Artikel impliziert die Möglichkeit des mehrfachen Austausches aus nicht-medizinischen Gründen sowohl zwischen einem Referenzarzneimittel und seinem Biosimilar oder umgekehrt als auch von Biosimilars untereinander. Hierzu fehlt zum großen Teil die medizinische Evidenz (insbesondere langfristige Beobachtungen) auch in extrapolierten Indikationen, so dass Position B2 folgerichtig ist.

Die Biosimilarität zwischen im Wesentlichen gleichen biologisch hergestellten Arzneimitteln und dem Referenzarzneimittel ist nur von der Substanz her zulassungsbedingt gegeben, nicht aber über Indikationen hinweg oder gar zwischen Biosimilars untereinander.

Es gibt, referenziert nach Mysler et al [102], kaum kontrollierte klinische Studien und eine nur überschaubare Anzahl an Umstellungsstudien aus der Praxis zu Biosimilars untereinander; die Studien sind eher von kurzer Beobachtungsdauer oder mit geringer Patientenzahl.

Auch wenn Umstellungen möglicherweise eine reelle Verordnungspraxis aufgrund nicht nur medizinischer Interessen geworden sind, so finden sie aber eben mit der medizinisch-therapeutischen Kompetenz der Ärzte und Ärztinnen und Kenntnis „ihrer“ Patienten und deren individueller Umstände statt.

ABDA

Die Position A + B1 bzgl. der Umstellung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind, wird abgelehnt.

Wir stimmen der Auffassung der Position B2 zu, die Umstellung nach Maßgabe der Absätze 1 und 2 von wesentlich gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln untereinander erst dann zu erwägen, wenn ausreichende Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit bei Umstellung untereinander belegt.

Diese Forderung nach Evidenz ist insofern gerechtfertigt, als dass der einfache und mehrfache Therapiewechsel von Biosimilars untereinander bisher nicht untersucht worden ist und somit grundsätzliche Bedenken bezüglich der Unbedenklichkeit eines solchen Austauschs bestehen (Anm.: ob eine solche Evidenz mit ausreichender Robustheit erbracht werden wird, erscheint zweifelhaft).

Diese Informationen sollten in den in Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) abgebildeten Zusammenhängen der in Deutschland zugelassenen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) berücksichtigt werden.

Pro Generika / AG Pro Biosimilars

Die Position B2 regt an, den Austausch von Biosimilars untereinander aus nicht-medizinischen Gründen auf eine einmalige Umstellung zu beschränken. Dieser Forderung ist grundsätzlich zuzustimmen, da sie die bedeutsamen Risiken von Adhärenzproblemen, Nocebo-Effekten und Anwendungsfehlern bei unregelmäßig häufigen Produktwechseln adressiert. Anzumerken ist allerdings, dass eine derartige Regelung in der Praxis auf Umsetzungsprobleme treffen würde, da dem Apotheker im Zweifelsfalle nicht bekannt ist, ob in der Vergangenheit bereits Umstellungen vorgenommen wurden. Eine Lösung könnte darin bestehen, die Kriterien für die Möglichkeiten des ärztlichen Ausschlusses der Substitution explizit um den Schutz von Patienten vor häufigen Produktwechseln auszuweiten.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

Bei einer kompletten Vergleichbarkeit bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit, sowie der Darreichungsform darf eine allerdings nur einmalige Biologika-Umstellung erfolgen, da ein mehrfacher Switch bei fehlender ausreichender Evidenz für diese Situation potentielle negative Effekte für den Patienten in sich birgt (Position B2 wird zugestimmt).

Der Position B2 mit der Beschränkung auf eine nur einmalige Umstellung ist zuzustimmen, wenn diese aufgrund von vorliegenden Untersuchungen zeigt, dass hier bei dem einmaligen Wechsel (Switch) eine komplette Vergleichbarkeit bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit, sowie der Darreichungsform bei der Umstellung besteht. Ein häufigerer Wechsel ist nur für sehr wenige Situationen untersucht, sodass hier keine allgemeine Stellungnahme getroffen werden kann. Damit sollte aufgrund der fehlenden ausreichenden Evidenz der mehrfache Wechsel nicht erfolgen. Aber auch bei jedem Wechsel, auch wenn er nur einmal durchgeführt würde, müssen alle anderen Rahmenbedingungen wie eine sehr ähnliche Darreichungsform bzw. auch eine ausführliche Einführung in eine solche Umstellung durch geschultes Personal und die Hilfsstoffe sowie die Wirksamkeit wesentliche Argumente sein, die gegeben sein müssen, um einen solchen Wechsel durchführen zu können. Dies ist so auf Apothekenebene, insbesondere ohne Kenntnis des individuellen Krankheitsverlaufs und der Besonderheiten der Patient*innen nicht möglich.

DGKJ

Die DGKJ unterstützt die Position B2 und spricht sich dafür aus. Die Begründung aus den „Tragenden Gründen“ unterstützen wir nachdrücklich.

Kinder sind vulnerabler bei Dosierungsabweichungen: Wenn mathematisch die Äquivalenz zweier Biosimilarprodukte mit dem Originatorprodukt nachgewiesen wurde, kann nicht notwendigerweise in allen Fällen auch auf eine Äquivalenz zwischen den beiden Biosimilarprodukten geschlossen werden.

GKJR

Vermeidung von multiplen Wechseln, da dies die Adhärenz der Patientenführung weiter reduziert und eine Nachverfolgbarkeit über das BIKER-Register deutlich erschwert. Zudem ist die Unbedenklichkeit von multiplen Wechseln bislang nicht untersucht.

Prof. Dr. Gerd Horneff, Leiter Kinderreumazentrum Sankt Augustin

Verschiedene Biopharmaka können eine unterschiedliche Immunogenität aufweisen, beispielsweise durch unterschiedliche Glykosylierungsmuster [34]. Eine erhöhte Immunogenität kann zur vermehrten Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff (Anti-Drug-Antibodies = ADA) und damit einen Wirkverlust herbeiführen.

Ein geringer Unterschied zwischen dem Originator und jedem der geprüften und zugelassenen Biosimilare kann nicht ausgeschlossen werden. Dieser mögliche Unterschied war Gegenstand der klinischen Studien. Dagegen besteht keine Vergleichbarkeit zwischen den Biosimilaren untereinander. Diese ist bislang nicht in klinischen Studien untersucht.

3.3.3 Weitere Einwände

Biogen

[...] Zusätzlich zu einer verbindlichen Regelung im SGB V sollte der Absatz 3 Kriterien aufzeigen, die die Möglichkeiten des ärztlichen Ausschlusses der Substitution explizit um den Schutz von Patienten vor häufigen Produktwechseln ausweiten.

Bristol Myers Squibb

Aus Sicht von Bristol Myers Squibb ist die beiderseitige Umstellung zwischen Biologika und ihren zugehörigen Biosimilars zwangsläufig immer im individuellen Einzelfall durch Ärzt:innen zu prüfen, da sich sowohl Applikationsart als auch Anwendungsgebiet des jeweiligen Referenzarzneimittels als auch des zugehörigen Biosimilars unterscheiden können. Umstellungen aus wirtschaftlichen, nicht-medizinischen Gründen stellen eine Verunsicherung für Patient:innen dar, die sich negativ auf Adhärenz auswirken und so den Therapieerfolg maßgeblich behindern könnten. Multiple Therapiewechsel sollten aus Sicht von Bristol Myers Squibb daher nur bei medizinischer Notwendigkeit durchgeführt werden, um den bestmöglichen Therapieerfolg gewährleisten zu können. Umstellungen aus wirtschaftlichen Gründen sollten allenfalls eine Ausnahme darstellen.

Celltrion

Der Begriff „wirkstoffgleich“ sollte in Satz 1 gestrichen werden, da die Formulierung „biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel“ dem Begriff entspricht, der auch in § 40a Arzneimittelrichtlinie verwendet wird. Denn bei den biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln handelt es sich eben nicht um beliebig-generische, wirkstoffgleiche Medikamente (Generika), weshalb sie weder wie diese oder als solche bezeichnet noch so behandelt werden.

Lilly

[...] Auf Grundlage der bereits bestehenden Rabattverträge für unsere Produkte Humalog®, Lyumjev®, Abasaglar® sowie Forsteo® lassen sich im Folgenden keine weiteren Einsparungen generieren, sodass es aus der Sicht von Lilly sinnvoll ist, die betreffenden Produkte von der Liste der zu substituierenden Arzneimittel in der Anlage VIIa zum Abschnitt M der AM-RL zu streichen. Infolgedessen kann mehr Klarheit für Apotheken geschaffen werden, welche Arzneimittel substituiert werden müssen und welche Arzneimittel von der Substitution durch Rabattverträge ausgeschlossen sind. Folglich kann das Risiko gesenkt werden, dass Apotheker fälschlicherweise Produkte mit einem bestehenden Rabattvertrag substituieren.

Auch durch die Festbetragsregelung im Sinne von § 35 Abs. 5 SGB V, die durch den G-BA regulatorisch umgesetzt wird, konnten bereits in der Vergangenheit und können zukünftig Ersparnisse für die Gesetzliche Krankenversicherung erzeugt werden und sollten daher nicht in Anlage VIIa gelistet werden. Betreffend Forsteo® wurde bereits ein Stellungnahmeverfahren zur Bildung einer Festbetragsgruppe für Teriparatid (Gruppe 1, in Stufe 1) am 11. Januar 2022 vom G-BA eingeleitet, welches aktuell noch andauert.

[...] Gemäß der vom G-BA ausgewiesenen Auflistung der zu substituierenden Original- bzw. Referenzarzneimittel und der im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln in der Anlage VIIa zum Abschnitt M der AM-RL, gibt es für einzelne aufgelistete Originalarzneimittel, wie beispielsweise unser Produkt Humatrope® mit dem Wirkstoff Somatropin, aktuell kein zugelassenes Biosimilar im deutschen Markt. Zudem wird gemäß der Fachinformation von Humatrope® darauf hingewiesen, dass eine Diagnose und Therapie mit Humatrope® von Ärzten begonnen und überwacht werden sollte, die über eine angemessene Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Wachstumshormon-Mangel verfügen [72]. Lilly schlägt angesichts der Gefahr, dass Apotheker nicht eindeutig unterscheiden können, zu welchen Originalarzneimitteln Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) im deutschen Markt zugelassen sind und bei welchen Arzneimitteln dies nicht der Fall ist, vor, diese betreffenden Arzneimittel von der genannten Liste der zu substituierenden Originalarzneimittel zu streichen, um ausreichend Transparenz für Apotheken für den Fall einer potenziellen Substitution zu schaffen.

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (Medac)

Die Nutzung der Anlage VIIa als Grundlage für eine Substitution in der Apotheke ist unzureichend. Dieser Übersicht kann nicht entnommen werden, ob und inwieweit die aufgeführten Arzneimittel in ihren Anwendungsgebieten übereinstimmen. Ferner fehlen alle grundlegenden Informationen zum Applikationsweg, der Vergleichbarkeit der Darreichungsformen, unterschiedlichen Dosierungen und Wirkstoffkonzentrationen, sowie einer Unterscheidung in Fertigarznei- und Zubereitungsarzneimittel. Zur grundsätzlichen Kritik von medac an der Anlage VIIa sei auf unsere Stellungnahme im entsprechenden Stellungnahmeverfahren 2021 verwiesen.

Es ist für die Sicherheit der Versicherten wichtig, dass Ärzte- & Apothekerschaft die individuelle Situation von Patientinnen und Patienten zum Beispiel bezüglich bekannter Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Handhabungsproblematiken bei der Abgabe von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln sachgerecht berücksichtigen können.

Medice

Wir lehnen den Einschub der Position A + B1 ab. Der gesetzliche Auftrag in § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V bezieht sich originär auf die Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln und nicht auf den Austausch von Biosimilars untereinander. Die Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar kann auch beim selben Referenzarzneimittel medizinisch kritisch sein und die Patientensicherheit gefährden. Insofern begrüßen wir die gewählte Überschrift des § 40b (neu), der „Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V“ gibt und sich nicht wie § 40a allgemein auf biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel bezieht. Dieser Überschrift sollte im Verlauf des Beschlusses auch gefolgt werden.

[...] Während des Zulassungsverfahrens wird immer nur die Vergleichbarkeit zwischen dem Referenzprodukt (Originator) und dem im Zulassungsverfahren betrachteten Biosimilar geprüft, und in keiner Weise die Vergleichbarkeit mit einem anderen Biosimilar. Die Vergleichbarkeit zweier biologischer Arzneimittel (innerhalb spezifischer Grenzwerte) mit demselben Referenzarzneimittel erlaubt allerdings aus statistischen Gründen keine Rückschlüsse auf die Bioäquivalenz der beiden biologischen Arzneimittel. Angenommen, Produkt A (Biosimilar A) wurde auf Basis nicht-klinischer und/oder klinischer Prüfungen eine Bioäquivalenz am unteren Rand des vorgegebenen Vertrauensbereichs des Originators (Produkt B) zugelassen, während Produkt C (Biosimilar B) nach den entsprechenden Prüfungen aufgrund einer Bioäquivalenz am oberen Rand der vorgegebenen Spezifikationen mit dem Originator (Produkt B) zugelassen wurde. In diesem Beispiel kann zwischen Biosimilar

A und Biosimilar C nicht zwingend eine Bioäquivalenz angenommen werden, da sich die Produkteigenschaften der beiden Biosimilars trotz jeweiliger Vergleichbarkeit mit dem Originator mit großer Wahrscheinlichkeit nicht innerhalb des Bioäquivalenzmargins bewegen. Eine Bioäquivalenz kann somit aus statistischen Erwägungen nur für Wirkstoffe angenommen werden, für die diese auch tatsächlich in entsprechenden Prüfungen dargestellt worden ist.

[...] Zum Einschub der Position B2 sei angemerkt, dass ein einmaliger Wechsel aus Patientensicht zu befürworten sein mag, allerdings nicht zielführend ist, da Rabattvertragspartner im Zeitverlauf wechseln. Zudem kann durch die Apotheken nicht abschließend kontrolliert werden, ob bereits ein Wechsel stattgefunden hat oder nicht.

Die Einschübe der Positionen A, B1 und B2 in Absatz 3 sind daher abzulehnen.

Auch der Verweis auf Anlage VIIa sollte an dieser Stelle entfallen. Anlage VIIa ist eine Ergänzung des § 40a, richtet sich also an den Arzt/die Ärztin und ist auch unter dieser Maßgabe beschlossen worden sowie in Kraft getreten. Sie bietet den Apotheken keine Hilfestellung bei der Beantwortung der Frage, welche Biologika nun tatsächlich austauschbar sind, da sie in puncto Austausch Kriterien (Anwendungsgebiete etc.) nicht abschließend ist. Austauschbare Arzneimittel werden dem Apotheker/der Apothekerin automatisch über seine Software angezeigt, sofern eine Substitution zulässig und alle Substitutionskriterien erfüllt sind. Insofern ist es unnötig und irreführend, die Anlage VIIa als Liste für die Apotheken zu etablieren. Sinnvoll wäre die Anpassung der Anlage 1 zum Rahmenvertrag.

Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke

Wir teilen die Auffassung, dass eine Versorgung mit Biosimilars aus pharmakologischer und medizinischer Sicht im Vergleich zum Referenzarzneimittel ohne Qualitätsverlust möglich ist. Sie sollte im Rahmen des vertrauensvollen Arzt-Patienten-Verhältnisses erfolgen. Damit steht aus unserer Sicht einer Neueinstellung von Patientinnen und Patienten mit Biosimilars oder einer einmaligen Umstellung auf diese Substanzen durch den behandelnden Arzt nichts im Wege.

Wir möchten vorausschicken, dass seitens des Gesetzgebers an den GBA aktuell kein Auftrag zur Regelung des Austausches von Biosimilars untereinander oder von Biosimilars gegen ein Referenzarzneimittel („Rückwärtstausch“ aufgrund von Rabattverträgen) erteilt wurde. Lediglich für den Austausch von Referenzarzneimitteln gegen Biosimilars sollen Regeln festgelegt werden. Die vorliegende Beschlussvorlage geht daher weit über den gesetzlichen Auftrag hinaus, wenn dort weitreichendere Regelungen getroffen werden sollten. Insofern müsste vor Inkrafttreten ohnehin zunächst der Gesetzgeber aktiv werden.

[...] Auch in der praktischen Umsetzung der geplanten Neuregelung sehen wir Probleme mit Gefährdungspotenzial für Patientinnen und Patienten. Unter Pos. B2 wird ausgeführt, dass aufgrund der Datenlage lediglich die einmalige Umstellung vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar bzw. von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar als unbedenklich angesehen werden kann, weil zum wiederholten Wechsel schlicht keine Daten vorhanden sind. Bei Abgabe in der Apotheke kann aber die Frage der Wechselhäufigkeit anhand der Verschreibung gar nicht beurteilt werden, da dem Apotheker oder der Apothekerin zwingend weder die genaue Indikation bekannt ist noch eingeschätzt werden kann, ob der Patient z. B. auf ein Biosimilar primär eingestellt wurde oder die durch die Datenlage legitimierte einmalige Umstellung auf ein Biosimilar z. B. durch den Arzt bereits durchgeführt wurde, mithin die Abgabe eines anderen in einem Vertrag nach § 130a Abs. 8 SGB V erfassten Biosimilar fachlich angezeigt ist oder dagegen pharmazeutische Bedenken geltend gemacht werden müssen.

Merck

Die Komplexität des Themas Biosimilars zeigt sich in aktuell 16 relevanten Leitlinien der EMA [33]. Ein Biosimilar muss seinem Referenzprodukt ähnlich sein, da es zwingend erforderlich ist, auch kleine Abweichungen zu detektieren und hinsichtlich der Auswirkung auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit erklären und evaluieren zu können. Daher bezieht sich die

Zulassung eines Biosimilars auch immer nur auf ein einziges Referenzprodukt und primär auch nur auf ein Anwendungsgebiet. Die Erweiterung auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels bedarf einer separaten wissenschaftlichen Erklärung und Bewertung.

[...] Merck sieht eine therapeutische Gleichwertigkeit als Voraussetzung für die Austauschbarkeit zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilars beim Wirkstoff Follitropin alfa somit als nicht gegeben an. Ein Austausch darf grundsätzlich lediglich zwischen Biosimilar(s) und dem jeweiligen Referenzarzneimittel stattfinden.

Merck schlägt daher folgende Änderungen des Beschlusses vor:

Streichung der Präparate GONAL-f® (Follitropin alfa), Bemfola® (Follitropin alfa), Ovaleap® (Follitropin alfa) aus der Substituierbarkeit durch Apotheken.

[...] Ein Austausch auf Apothekenebene darf grundsätzlich lediglich zwischen Biosimilar(s) und Referenzarzneimittel stattfinden – muss sich also auf dieselbe Zeile in Anlage VIIa der AM-RL beziehen. Sofern weitere Anlagen zur Substituierbarkeit biotechnologisch hergestellter Arzneimittel in Apotheken erstellt werden sollten, muss aus diesen zweifelsfrei hervorgehen, welches Medikament das jeweilige Referenzarzneimittel des/r Biosimilar(s) darstellt. Zur Vorbeugung fehlerhafter Substitutionen in Apotheken sollten sonstige im Markt befindliche Originale desselben Wirkstoffs, z. B. Somatotropin, in diesen Anlagen nicht genannt werden. [...]

Merck schlägt daher folgende Ergänzungen des Beschlusses vor:

Einfügen eines Hinweises, dass ein Austausch auf Apothekenebene grundsätzlich lediglich zwischen Biosimilar(s) und jeweiligem Referenzarzneimittel stattfinden darf – sich also auf dieselbe Zeile in Anlage VIIa der AM-RL beziehen muss.

Novartis

Die im Beschluss zu § 40b unter Absatz 3 angeführte Anlage VIIa, die als deklaratorische Liste von austauschbaren Biologika für den verordnenden Arzt oder Ärztin gedacht war, kann aus den genannten Gründen keine Blaupause für die automatische Substitution komplexer Biologika in der Apotheke sein. Der Beschluss zu § 40a selbst besagt zu dieser Anlage: „Der Übersicht kann nicht entnommen werden, ob die in einer Zeile aufgeführten Arzneimittel gemäß § 40a Absatz 3 Satz 1 in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten übereinstimmen“.

Selbst in anderen Ländern wird beim Austausch nicht so weit gegangen, wie auch das kürzliche Beispiel aus Frankreich mit der Restriktion der Substitution auf Apothekenebene auf (Peg-)Filgrastim zeigt. Die Anlage VIIa muss für den Austausch in der Apotheke modifiziert oder neu und mit Abgrenzungskriterien verfasst werden.

Eine Liste substituierbarer Biologika in Apotheken wie in Anlage VIIa angeführt müsste mindestens folgende produktspezifische Charakteristika darlegen:

- Die Beobachtungen zum Einfluss unterschiedlicher Applikationstechniken erfordert eine genaue und übersichtliche Beschreibung der Referenzarzneimittel und ihrer im Wesentlichen gleichen Biologika mit Angabe ihrer Dosisstärke und der jeweiligen Darreichungsform mit Hinweis und Differenzierung auf die Nicht-Austauschbarkeit produktspezifischer Applikationssysteme.
- Die jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete und somit die genaue Therapiebreite aller Biologika müssen transparent aufgeführt und die übereinstimmenden Anwendungsgebiete gekennzeichnet werden.
- Weiterhin sollten Biosimilars ohne Studienevidenz der unbedenklichen Umstellungen – auch hinsichtlich Darreichungsformen – zwischen Originator und Biosimilar oder insbesondere von Therapiewechseln von Biosimilars untereinander nicht in einer

Referenzliste für die Substitution in Apotheken aufgeführt und von der automatischen Substitution ausgeschlossen werden.

- Der Austausch von Referenzpräparaten untereinander darf nicht erfolgen, wie Anlage VIIa suggeriert, sondern nur von solchen, für die schon ein Biosimilarpräparat zugelassen ist und sollte klargestellt werden.

Ein Sich-Verlassen auf das „aut-idem“-Kreuz des Arztes in der Verordnung kann im Angesicht der Praxis von „aut-idem“-Quoten seitens der Kostenträger nicht erwartet werden.

[...] Für den Fall, das dennoch die aut-idem Substitution in der Apotheke gemäß der vorliegenden Beschlussvorlage eintritt, ist insofern mindestens die bestehende Anlage VIIa als Hinweis für eine automatische äquivalente Substitution der Therapie eines Patienten durch den Apotheker 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 Liste oder ein neues Äquivalent ist nach Auffassung von Novartis unbedingt zu ändern und mit Abgrenzungskriterien des Austausches auf Apothekenebene wie oben dargelegt zu versehen.

Pfizer

Soweit in dem vorgeschlagenen § 40b Abs. 3 (neu) vorgesehen ist, dass auch Biosimilars untereinander ausgetauscht werden können bzw. müssen, wenn diese jeweils mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen wurden (Position A + B1), ist dies nicht gesetzeskonform und daher anzupassen. Dies gilt im Ergebnis auch für einen einmaligen Austausch eines Biosimilars aus nicht-medizinischen Gründen bei Vorhandensein entsprechender Evidenz (Position B2), selbst wenn diese Auffassung im Vergleich zur Position A + B1 zumindest in der Sache deutlich plausibler erscheint:

Nach § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V wurde dem G-BA der Auftrag erteilt, in seiner AM-RL „Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken“ zu geben. Daran anknüpfend wird ab dem 16. August 2022 in § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V angeordnet, dass für solche Biosimilars, für die der G-BA in seiner AM-RL „eine Austauschbarkeit in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel“ festgestellt hat, die bisher geltenden Substitutionsregelungen für Generika entsprechend gelten sollen. In beiden Fällen geht es nach dem insoweit eindeutigen Wortlaut des Gesetzes allein um den Austausch eines biologischen Referenzarzneimittels, also dem erstmals zugelassenen biologischen Originalarzneimittel (vgl. § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V i. V. m. Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EG).

Nach dem Gesetz ist damit – nach vorheriger Feststellung der Austauschbarkeit durch den G-BA – allein ein Austausch des biologischen Referenzarzneimittels durch Biosimilars erlaubt (oder in die umgekehrte Richtung). Dies wird auch durch die zugrundeliegende Gesetzesbegründung bestätigt. So heißt es bereits in der Begründung des ursprünglichen Gesetzesentwurfs wörtlich wie folgt:

„Die Regelungen zur Ersetzung eines wirkstoffgleichen Arzneimittels („aut idem“) finden bislang keine Anwendung auf im Wesentlichen gleiche biologische Arzneimittel (Biosimilars). Biosimilars im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG sind dem Originalpräparat in ihrer Zusammensetzung zwar ähnlich, aber nicht gleich. Deshalb erfüllen sie nicht die Definition eines Generikums. Dennoch können diese in vielen Fällen an Stelle des Originalpräparates abgegeben oder angewendet werden.“
(BT-Drucksache 19/8753 vom 27. März 2019, Seite 63; Hervorhebung von uns)

Gleiches geht aus der Beschlussempfehlung des Gesundheitsausschusses des Deutschen Bundestages hervor (BT-Drucksache 19/10681 vom 5. Juni 2019). Während im ursprünglich vorgeschlagenen Gesetzestext noch pauschal von der Austauschbarkeit von „im Wesentlichen gleichen biologischen Arzneimitteln im Sinne des Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie

2001/83/EG“ gesprochen wurde, wurde durch den Gesundheitsausschuss aus Klarstellungsgründen im Wortlaut der Vorschriften explizit eine Beschränkung auf biologische Referenzarzneimittel beschlossen. Dies wurde so auch parlamentarisch verabschiedet. Zur Begründung heißt es in der genannten Bundestagsdrucksache:

„Zudem wird klargestellt, dass es um die Beurteilung der Austauschbarkeit von Biosimilars zum jeweiligen Referenzarzneimittel geht.“ (BT-Drucksache 19/10681, Seite 86; Hervorhebung von uns).

Sowohl nach dem Wortlaut des Gesetzes als auch der zugrundeliegenden Entstehungsgeschichte ist daher das in §§ 129 Abs.1a Satz 5, Abs.1 Satz 12 SGB V Austauschregime von vornherein nur bei der Verordnung von biologischen Referenzarzneimitteln einschlägig. Ausgetauscht werden kann immer nur ein verordnetes Referenzarzneimittel durch ein Biosimilar oder ein verordnetes Biosimilar durch das zugrundeliegende Referenzarzneimittel. Ein Austausch von Biosimilars untereinander ist hiervon nicht gedeckt.

Vor dem Hintergrund dieser gesetzlichen Vorgaben bedarf der vorgeschlagene § 40b (neu) in der AM-RL einer zwingenden Anpassung:

Die gesetzliche Beschränkung des Austausches von biologischen Referenzarzneimitteln durch Biosimilars kommt zwar noch in der Überschrift des § 40b (neu) zutreffend zum Ausdruck, die in gleicher Weise auch im Inhaltsverzeichnis der AM-RL aufgeführt werden soll („§ 40b Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V“). Dieser Überschrift läuft allerdings die in § 40b (neu) Abs. 3 vorgesehene Regelung zuwider: Nach der Position A + B1 ist ausdrücklich vorgesehen, dass auch Biosimilars untereinander ausgetauscht werden können, wenn diese jeweils mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen wurden. Dies ist nach dem insoweit eindeutigen Wortlaut des Gesetzes sowie der zugrundeliegenden Gesetzesbegründung nicht zulässig. Die Erstreckung der automatischen Substitution auf Biosimilars untereinander würde nicht nur dem Wortlaut, sondern auch dem Ausnahmecharakter der eng auszulegenden gesetzlichen Regelung widersprechen (Substitutionsverbot mit Erlaubnisvorbehalt).

Im Übrigen ist zu berücksichtigen, dass es auch in der Sache gute Gründe dafür gibt, grundsätzlich allein einen Austausch des biologischen Referenzarzneimittels durch Biosimilars oder von Biosimilars durch das biologische Referenzarzneimittel für zulässig zu erachten. Dies kommt nicht zuletzt auch in der Position B2 zum Ausdruck, wonach ein Austausch von Biosimilars untereinander aus nicht-medizinischen Gründen nur einmalig und erst dann erfolgen soll, wenn Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung belegt. Aber auch hier gilt: Diese sehr nachvollziehbaren Eingrenzungen können nichts daran ändern, dass nach geltender Gesetzeslage ein Austausch von Biosimilars untereinander per se nicht vorgesehen ist. Für das weiterhin bestehende Verbot einer automatischen Substitution wird insoweit kein Erlaubnisvorbehalt statuiert.

Im Gegensatz zum einfachen Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar ist der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar und zurück bisher nur wenig untersucht worden und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen weiterhin. Insbesondere beziehen sich diese Studien lediglich auf die ärztlich begleitete Umstellung, nicht auf die automatische Substitution. Der mehrfache Therapiewechsel von Biosimilars untereinander ist bisher nicht untersucht. Um die Therapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden und Nocebo-Effekte möglichst nicht hervorzurufen, sollten mehrfache Therapiewechsel demnach möglichst nur aufgrund medizinischer Notwendigkeit erfolgen. Da sich die einzelnen Arzneimittel zudem hinsichtlich der Injektionsvolumina, der Handhabung und der Packungsausstattung unterscheiden

können, steht zu befürchten, dass mehrfache Therapiewechsel darüber hinaus Anwendungsfehler und Nicht-Adhärenz begünstigen können.

Da dem Apotheker oder der Apothekerin patientenindividuelle und erkrankungsspezifische Aspekte generell unbekannt sind, sollte es allein die Aufgabe des behandelnden Arztes sein, über den Austausch des bisherigen Präparates durch ein Biosimilar gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden und dies zu begleiten.

[...] In dem vorgeschlagenen § 40b (neu) Abs. 3 ist in Satz 2 eine Verweisung auf die Anlage VIIa vorgesehen, die wir aus mehreren Gründen für problematisch erachten. [...]

Mit dieser Bezugnahme soll auch eine namensmäßige Änderung der Anlage VIIa einhergehen. So sieht Ziffer IV. des Beschlusses vor, dass in der Überschrift der Anlage VIIa auch die Regelung des § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V genannt wird, also die Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Dies wird auch im Inhaltsverzeichnis der AM-RL nachvollzogen (Ziffer III. des Beschlusses).

Wie sich aus den Tragenden Gründen des Beschlusses entnehmen lässt, sollen auf diese Weise die in der Anlage VIIa gelisteten biologischen Referenzarzneimittel durch die dort genannten Biosimilars auch auf Apothekenebene austauschbar werden. Nach dem Verständnis des G-BA wird auch im Kontext der Substitution der lediglich informative Charakter der Anlage VIIa beibehalten, was bedeuten soll, dass diese Anlage keinen abschließenden Charakter hat. Die Idee ist offenbar, dass bei Markteinführung von neuen Biosimilars die Apotheken unabhängig von einer Einbeziehung in die Anlage VIIa nach § 40b (neu) zur Ersetzung eines Präparates verpflichtet sein können.

[...] Die beschriebene Funktionsweise der Anlage VIIa im Kontext der Substitution von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken ist nicht gesetzeskonform und bedarf dringend einer Anpassung:

Wie wir oben bereits erläutert haben, führt der ab dem 16. August 2022 geltende Mechanismus in § 129 Abs. 1 Satz 12, Abs. 1a Satz 5 SGB V zu einer Umkehrung des bisher bei Generika geltenden Regel-Ausnahme-Verhältnisses. Während bei generischen Arzneimitteln bei Einhaltung der insoweit vorgesehenen Voraussetzungen eine Substitutionserlaubnis mit Verbotsvorbehalt besteht, gilt bei biologischen Referenzarzneimitteln das Gegenteil. Insoweit hat sich der Gesetzgeber für ein sozialrechtliches Substitutionsverbot mit Erlaubnisvorbehalt entschieden, bei dem erst nach vorheriger Feststellung der Austauschbarkeit eines biologischen Referenzarzneimittels gegen ein Biosimilar durch den G-BA eine Substitution in Betracht kommt.

Aus diesem Grund ist gesetzlich ausgeschlossen, dass der G-BA eine Art „Blankettermächtigung“ in § 40b (neu) verankert, indem eine in Bezug genommene nicht abschließende Präparate- und Wirkstoffliste – hier: die Anlage VIIa in ggf. veränderter Form – die Apothekensubstitution stützen soll. Die vorherige Feststellung der Austauschbarkeit ist nach dem Gesetz mit Blick auf das konkrete biologische Referenzarzneimittel und bestimmte Biosimilars zu treffen. Eine generelle Ermächtigung der Apotheken, hiervon unabhängig biologische Referenzarzneimittel durch Biosimilars (wenn auch unter bestimmten Bedingungen) auszutauschen, würde das beschriebene Substitutionsverbot mit Erlaubnisvorbehalt geradezu „auf den Kopf“ stellen.

Insofern bedarf es einer klaren und ausdrücklichen Regelung in § 40b (neu), wonach nur solche biologischen Referenzarzneimittel durch bestimmte Biosimilars ausgetauscht werden können, die nach entsprechender vorheriger Bewertung durch den G-BA auf einer gesonderten Anlage der AM-RL abschließend aufgeführt werden.

[...] Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass die jetzige Anlage VIIa nicht dazu geeignet ist, als eine solche Positivliste bei der Apothekensubstitution zu fungieren. Dies schon deswegen, weil nach dem bisherigen Stand die Anlage VIIa nicht der oben dargestellten Prüfungstrias entspricht, also u. a. nicht die zugelassenen Anwendungsgebiete der

biologischen Referenzarzneimittel und ihrer Biosimilars zueinander bewertet hat. Dies wäre jedoch nach dem oben Gesagten zwingend zur Feststellung der Austauschbarkeit eines biologischen Referenzarzneimittels gegen ein Biosimilar Voraussetzung – im Übrigen selbst nach der im Beschluss als Position A bezeichneten weiten Auffassung („für ein gleiches Anwendungsgebiet“).

ratiopharm

Auf S. 5 der Tragenden Gründe wird zur Position B1 + B2 [Anm. des G-BA: § 40b (neu) Absatz 1 Satz 3] nachvollziehbar ausgeführt, dass bei biotechnologischen Arzneimitteln die Extrapolation auf ein neues Anwendungsgebiet nicht ohne weiteres möglich ist, sondern zum Teil nur unter qualifizierten Voraussetzungen stattfinden kann. Deshalb leuchtet es auch nicht ein, dass eine Apothekensubstitution unterschiedslos für alle biotechnologischen Arzneimittel in der Anlage VIIa stattfinden soll.

ABDA

Bislang ist die Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) einzig anhand der EU-weit geltenden regulatorischen Zusammenhänge konzipiert und daher für die notwendigen pharmakotherapeutischen und medizinischen Fragestellungen weitestgehend ungeeignet; zumal die Auflistung keinen abschließenden Charakter besitzt.

BAH

Es ist vorgesehen, dass die Ersetzung eines Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel nicht ausgeschlossen ist. Dies widerspricht dem gesetzlichen Auftrag, der dem G-BA vorgibt, Hinweise für die Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben. Eine Austauschbarkeit von Biosimilars untereinander ist nicht Gegenstand der Regelung und geht über den gesetzlichen Auftrag hinaus.

Es wird nachfolgend auf die Anlage VIIa AM-RL verwiesen, die lediglich eine Auflistung von Referenzarzneimitteln und deren bezugnehmend zugelassenen Biosimilars darstellt. Hinweise und Informationen zur Austauschbarkeit beinhaltet diese nicht, sondern ist zudem hinsichtlich der gesetzlichen Intention, die Austauschbarkeit von Referenzarzneimitteln zu regeln, irreführend und versorgungsgefährdend.

BIO Deutschland

Nach § 40b Abs. 3 AM-RL wird eine Mehrfachumstellung ermöglicht. Nach Position A + B1 immer dann, wenn verordnetes Arzneimittel und abzugebendes Arzneimittel mit Bezug auf ein und dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. In der Position B2 wird zusätzlich vorliegende Evidenz gefordert, die die konkrete Substitution betrifft.

Die Position A + B1 sind aus o. g. Gründen (vgl. Ausführungen zu 1.) strikt abzulehnen. Die Position B2 berücksichtigt BIO Deutschlands Bedenken hinsichtlich einer automatischen Substitution grundsätzlich, indem vorliegende Evidenz gefordert wird, die einen Austausch rechtfertigen würde. In der praktischen Umsetzung stellt sich aber die Frage, ob die Deutung und das Verständnis über die evidenznachweisenden Studien und Erhebungen durch den Apotheker geleistet werden können. Damit in Einklang geht die Frage der Haftung der Apotheker bei falschem oder fahrlässig falschem Verständnis der vorliegenden Evidenz.

[...] Zudem muss bezüglich des Einflusses auf die Versorgung berücksichtigt werden, dass nicht ohne Risiken zwischen den Wirkstoffen gewechselt werden kann. Grundsätzlich ist beim Absetzen von Wirkstoffen damit zu rechnen, dass die Erkrankung erneut aufflammt. Gleichmaßen kann aber die gemeinsame Verfügbarkeit von Wirkstoffen im Körper – etwa auch nach einer anschließenden Umstellung – zu einem erhöhten Risiko an Nebenwirkungen führen. Deshalb sind Mehrfach-Umstellungen im Sinne der Patientensicherheit unbedingt zu vermeiden.

BPI

Zudem ist die Nutzung der Anlage VIIa als Grundlage für eine Substitution in der Apotheke unzureichend. Denn dieser Übersicht kann nicht entnommen werden, ob und inwieweit die aufgeführten Arzneimittel in ihren Anwendungsgebieten übereinstimmen. Sie eignet sich daher nicht als Grundlage für die Apotheken bei der Frage eines Austauschs unter Aufrechterhaltung der Therapiesicherheit bei der Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln.

Damit erfüllt der G-BA nicht seinen Regelungsauftrag aus § 129 Abs. 1a S. 5 SGB V. In Anlage VIIa werden die Zulassungszusammenhänge 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 es mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, informativ abgebildet.

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.

Die zusätzliche Listung in Anlage VIIa von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln ohne Biosimilarkonkurrenz ist weiterhin nicht nur nicht notwendig, sondern irreführend.

Die Nennung weiterer Originalwirkstoffe als „potentielle Referenzarzneimittel“ erfüllt zudem zunächst keinen Zweck und kann nun als Hinweis auf eine keinesfalls bestehende Austauschbarkeit der verschiedenen Original-Produkte innerhalb einer Wirkstoffgruppe missverstanden werden.

Die Zielsetzung der Anlage VIIa ist eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt zu geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen.

Mit dieser Zielsetzung weiterhin unvereinbar bleibt 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.

Der BfArM wies bereits auf diese Punkte im Kontext des Stellungnahmeverfahrens zur erstmaligen Beschlussfassung über die Anlage VIIa hin. Eine Nutzung der Anlage VIIa erachtet der Verband bereits für die ärztliche Verordnung weiterhin als unzweckmäßig, dies gilt erst recht als Informationsquelle zur Durchführung einer automatischen Substitution in Apotheken.

Die Anlage VIIa entspricht somit in der aktuellen Fassung inhaltlich auch nicht den Angaben gemäß § 40b Abs. 3 letzter Satz des Beschlussentwurfs.

Es kann im Rahmen der derzeitigen gesetzlichen und rahmenvertraglichen Vorgaben zudem nicht gewährleistet werden, dass Ärztinnen und Ärzte keine Nachteile in Bezug auf Wirtschaftlichkeitsprüfungen befürchten müssen, wenn sie den Austausch durch das Setzen des aut idem-Kreuzes bei der Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel) ausschließen. Gleichzeitig besteht eine umfassende Aufklärungspflicht des Arztes, der er nur nachkommen kann, wenn für ihn erkennbar ist, welche Medikamente für einen Austausch überhaupt infrage kommen. Bereits aus diesem Grund sollten die Austauschkriterien restriktiv gefasst werden. Auch für Apotheker besteht nach den aktuellen Rahmenbedingungen ein hohes Retaxationsrisiko, wenn sie einen Austausch wegen sonstiger (pharmazeutischer) Bedenken nicht durchführen. Dies zusammengenommen gefährdet die Therapiesicherheit für Patientinnen und Patienten.

vfa

Da die Auflistung der Produkte in Anlage VIIa nie aktuell sein kann, kann sie zu Fehlwahrnehmungen führen. Auf die möglichen Unterschiede bei Anwendungsgebieten, Formulierungen, Applikationsarten, Devices, Lagerungsbedingungen, Patient:innenbegleitprogrammen zwischen den in Anlage VIIa aufgeführten Produkten sollte explizit hingewiesen werden.

[...] Es fehlt die Klarstellung, dass der Austausch von Referenzpräparaten untereinander in der Apotheke nicht erfolgen darf, sondern dass Produkte gemeint sind, für die schon mindestens ein Biosimilar verfügbar ist. Die unter Absatz 3 und 4 referenzierte Anlage VIIa suggeriert aber eine Austauschbarkeit der jeweils zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff aufgelisteten Produkte, die nicht zwangsläufig gegeben ist und die jeweils im Einzelfall sorgfältig geprüft werden muss.

Für die Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar in der Apotheke gibt es bislang keine ausreichende Evidenz. Diese Umstellung in der Apotheke sollte insofern ebenfalls unterbunden bleiben, solange keine ausreichende Evidenz verfügbar ist.

VZA

Die Bezugnahme auf einen Austausch nach den Absätzen 1 und 2 ist wegen der Rechtsfehler in den Absätzen 1 und 2 zu überarbeiten.

Unabhängig davon kann nur der erste Spiegelstrich (Austauschmöglichkeit eines Referenzarzneimittels durch ein Biosimilar) im Bereich der Biologika als Fertigarzneimittel überhaupt Bestand haben, da der G-BA gemäß des Gesetzeswortlautes in § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V und der künftigen Norm des § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V i. d. F. vom 16.08.2022 nur befugt ist, Austauschregeln von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar im Bereich der Apotheke festzulegen. Die Positionen A + B1 und auch die Position B2 gehen darüber hinaus.

Zur Position B2 (einmalige Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar, wenn Evidenz vorliegt) ist ergänzend auszuführen, dass entsprechende Evidenz gerade nicht vorliegt. Sollte entsprechende Evidenz in der Zukunft (überhaupt je) vorliegen, ist es Aufgabe des G-BA, diese aufzuarbeiten und daraus verbindliche Schlüsse in seiner AM-RL zu ziehen. Bis dahin können nicht die Apotheken das Haftungsrisiko dafür tragen, ohne Vorliegen von Evidenz von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar zu switchen. Hinzu kommt in praktischer Hinsicht, dass der Apotheke schlicht nicht bekannt sein kann, ob die Situation des erstmaligen Austausches eines Biologikums als Fertigarzneimittel vorliegt, wenn der Patient mit dem Rezept in die Apotheke kommt. Auch Position B2 ist aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit abzulehnen.

Irritierend sind die Aussagen in den Tragenden Gründen auf Seite 9, dass der G-BA lediglich eine „Informationsgrundlage zu den regulatorischen Hintergründen“ mit der Anlage VIIa schafft, die als „Zusammenstellung (...) keinen abschließenden Charakter (hat)“. Die Apotheken sollen hingegen „mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt“ unabhängig von der Listung nach der Anlage VIIa zur „Ersetzung unter Berücksichtigung der Vorgaben unter 1 bis 3“ verpflichtet sein. D. h. der G-BA will offenbar auch für den Fall, dass er sich mit der Frage der Ersetzungsfähigkeit der Biologika noch gar nicht befasst hat, den Apotheken die Verantwortung auferlegen, die sich stellenden wissenschaftlichen und pharmakologischen Fragen zum Austausch jede einzelne für sich zu lösen.

Damit verkennt der G-BA erneut die Regelungssystematik des § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V i. d. F. vom 16.08.2022: Nur wenn der G-BA eine Austauschbarkeit im Bereich der Abgabe bzw. des Einsatzes von Biologika in parenteralen Zubereitungen positiv in einer Liste festgelegt hat, ist die Apotheke überhaupt nur befugt, einen Austausch eines verordneten Referenzarzneimittels auf ein Biosimilar vorzunehmen. Gibt es eine wissenschaftliche Prüfung und Festlegung durch den G-BA nicht, ist die Apotheke weder im Bereich der Abgabe von biologischen Fertigarzneimitteln noch im Bereich des Einsatzes in parenteralen Zubereitungen

mit Biologika auch nur befugt, eine Ersetzung zu erwägen. Es bleibt ohne verbindliche Regelung seitens des G-BA immer bei der therapeutischen Entscheidung des Arztes.

Der Erstellung einer verbindlichen Liste, die einen Austausch von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar beinhaltet, kann sich der G-BA nicht durch Verweis auf die an die Ärzte gerichteten Hinweise in der Anlage VIIa entziehen: Es ist seine ihm gesetzlich mit § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V zugewiesene Kernaufgabe, neben den Hinweisen an die Ärzte zur Festlegung der biotechnologischen Arzneimitteltherapie – wenn erforderlich – eine spezifische Liste zu erstellen, die es den Apotheken neben den Ärzten auch noch erlaubt, Referenzarzneimittel in Biosimilar zu switchen. Nicht mehr, aber auch nicht weniger.

D. h. selbstverständlich auch, dass sich der G-BA fortlaufend, sehr zeitnah im Falle des Zuwachses auf dem Biosimilarmarkt seinen Bewertungs- und Festlegungsaufgaben widmen muss.

[...] Der künftige gesetzliche Rahmen zur Austauschbarkeit von Biologika ergibt sich zum einen aus dem vom G-BA zitierten Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 09.08.2019 und zum anderen aus dem Implantateregister-Errichtungsgesetz (EIRD) vom 12.12.2019, mit dem das GSAV im Hinblick auf die Regelungen zur Austauschbarkeit von Biologika in § 129 SGB V u. a. um einen neuen Satz 12, der am 16.08.2022 in Kraft tritt, ergänzt worden sind. [...] Der Auftrag des G-BA ist in § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V enthalten. [...]

Mit Verweis auf die Sätze 2-7 im künftigen Satz 12 hat der Gesetzgeber sowohl für Biologika, die als Fertigarzneimittel in Apotheken abgegeben werden, als auch für in parenteralen Zubereitungen zu verarbeitende Biologika schon selbst einen Rechtsrahmen vorgegeben, der nach Beschlussfassung des G-BA gemäß § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V gilt.

Festzuhalten ist zunächst, dass es (nur) Auftrag des G-BA ist, verbindlich die Austauschbarkeit zwischen dem Referenzarzneimittel und seinem/seinen zulassungstechnisch bezugnehmenden Biosimilar(s) festzustellen.

Austauschregeln zwischen Biosimilars untereinander soll der G-BA von vornherein nicht festlegen. Der Gesetzgeber hat sowohl im GSAV als auch im EIRD ausdrücklich nur den Austausch vom Referenzarzneimittel zu (einem) bezugnehmend zugelassenen Biosimilar(s) geregelt. Damit ist der Auftrag des G-BA gegenständlich von vornherein eingegrenzt (Referenzarzneimittel zu Biosimilar).

DGHO

Die Position B2 mit der Forderung nach einer maximal einmaligen Umstellung und der Forderung nach randomisierten Studien zwischen den verschiedenen Biosimilars ist für uns aus wissenschaftlicher und Patienten-orientierter Sicht wünschenswert, erscheint uns aber nicht realistisch. Angesichts der aktuell zunehmenden, bedrohlichen Lieferengpässe bei kritischen Arzneimitteln kann ein maximal einmaliger Therapiewechsel nicht festgeschrieben werden.

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)

Mittlerweile gibt es Ergebnisse einiger weniger Studien über den nichtmedizinischen Wechsel zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar [110,111,112]. Die geplante

110 Glintborg B. et al. (2019): To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis.;78(2):192-200.

111 Glintborg B. et al. (2017): A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Ann Rheum Dis;76(8):1426-31.

112 Nabi H. et al. (2021): Comparative effectiveness of two adalimumab biosimilars in 1318 real-world patients with inflammatory rheumatic disease mandated to switch from originator adalimumab: nationwide observational study emulating a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis;80(11):1400-9.

Substitutionsregelung bezieht aber den Wechsel zwischen einzelnen Biosimilars mit ein. Über Wirksamkeit und Sicherheit dieses Vorgehens existieren unseres Wissens keinerlei Daten, d. h. die Substitution würde nicht evidenzgestützt erfolgen.

Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V.

Es ist belegt, dass Biosimilars in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit keine relevanten Unterschiede zu ihren Referenzarzneimitteln aufweisen. Biosimilars und Referenzarzneimittel sind daher therapeutisch gleichwertig („interchangeable“). Das impliziert aber nicht, dass sie auch automatisch untereinander substituierbar sind.

Zwar legen die Daten aus Umstellungsstudien, sogenannten Switch-Studien nahe, dass Biosimilars ohne nachweisbare Nachteile bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit ausgetauscht werden können. Es muss aber berücksichtigt werden, dass diese Studien an freiwilligen Teilnehmern durchgeführt wurden, die jederzeit die Studie beenden und wieder in ihre gewohnte Therapie zurückkonnten. Daher ist die Übertragung dieser Evidenzbasis auf eine automatische Substitution nicht sachgerecht und zweckmäßig. Ganz im Gegenteil werden in vielen klinischen Studien sogenannte Nocebo-Effekte durch die Umstellung der Therapie mit einem Referenzarzneimittel auf ein- oder in Zukunft dann auch mehrere Biosimilars verschiedener Hersteller berichtet.

Dies erscheint uns für die Verordnungspraxis sehr wichtig.

3.4 Einwände zum Absatz 4

3.4.1 Unterstützung von Position A + B1

ABDA

Den Maßgaben der Position B2 folgend, werden hier Forderungen nach Zusatzleistungen der Apotheken im Rahmen der substitutionsbedingten Abgabe von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln formuliert. Wie vorab ausgeführt, überschreitet der G-BA hiermit die Grenzen seiner Zuständigkeit.

Nach § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V soll der G-BA in der AM-RL nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken geben. Dies umfasst – in Modifizierung der grundsätzlichen Austauschregelungen nach § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V – einzelne Kriterien betreffend das Verhältnis von verordnetem und abzugebendem Arzneimittel.

Vom Auftrag an den G-BA nicht erfasst sind weitere Leistungen der Apotheken. Die Leistungen der Apotheken werden an verschiedenen Stellen der einschlägigen apotheken- und sozialrechtlichen Gesetze und Verordnungen näher beschrieben. Dieses Leistungsportfolio kann nicht ohne gesetzlichen Auftrag durch eine untergesetzliche Norm wie die AM-RL erweitert werden. Gegebenenfalls kann der G-BA eine Substitution ausschließlich unter dem Vorbehalt erlauben, dass anderweitig entsprechende besondere Informations- und Beratungspflichten der Apotheken festgelegt werden.

Der guten Ordnung halber weisen wir schon hier darauf hin, dass etwaige Zusatzleistungen im Bereich der Patientenschulung und Dokumentationspflichten, einschließlich datenschutz- und haftungsrechtlicher Aspekte mit erheblichem Zusatzaufwand verbunden sind und dementsprechend von den Apotheken keinesfalls ohne angemessene zusätzliche Entgeltung erbracht werden können.

Zwar erachten auch wir eine adäquate Patientenschulung im Sinne einer wirksamen, sicheren und verträglichen Therapie und zur Gewährleistung der Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), der Therapietreue (Adhärenz) sowie Pharmakovigilanz als unabdingbar.

Das Patientenkollektiv, welches eine Therapie mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln bedarf, ist jedoch häufig komplex, schwerstkrank und u. U. körperlich sowie kognitiv nicht in der Lage, den Anforderungen der Handhabung einer Applikation des bisher nicht bekannten Arzneimittels zu entsprechen. Besondere Umstände der Patienten in Betreuungseinrichtungen, wie z. B. Pflege- und Altenheimen, sind hinsichtlich des besonderen Beratungs- und Schulungsaufwandes der Apotheken zudem gesondert zu berücksichtigen und zu honorieren.

Darüber hinaus sollen die genannten Leistungen, die Apothekerinnen und Apotheker im Rahmen der substituitionsbedingten Abgabe von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln leisten sollen, in einem persönlichen Rahmen – unter Wahrung der Vertraulichkeit sowie unter Berücksichtigung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen – stattfinden („abgetrennter Raum“). In der Gesamtschau bedingen diese Prämissen eine persönliche Beratung und Schulung der Patientin bzw. des Patienten, d. h. ‚face-to-face‘. Dies schließt eine Versorgung mit diesen Arzneimitteln über den Versand aus.

Hinsichtlich der geforderten Dokumentationspflichten der Apotheke an den verordnenden Arzt, im Sinne der Gewährleistung der Pharmakovigilanz, verweisen wir erneut auf die unbedingten Erfordernisse eines robusten, IT-unterstützten Rahmens, der einen automatisierten Informationsaustausch zwischen Apotheke und Arzt ermöglicht. Dieser ist derzeit aber nicht gegeben. Eine rechtssichere Lösung könnte zukünftig bspw. in der Nutzung der elektronischen Patientenakte liegen.

In der mündlichen Anhörung wird von der Vertreterin ausgeführt, dass derzeit nicht die nötigen Rahmenbedingungen vorlägen, um einen Austausch pharmakovigilanzrelevanter Daten zu den Präparaten zwischen Praxis und Apotheke adäquat zu gewährleisten. Es wird bekräftigt, dass der Regelungsentwurf zur Information und Beratung durch Apotheken aus Sicht der ABDA die intendierte Reichweite des § 20 ApBetrO übersteigt. Der zu erwartende Zeitaufwand bei der durch Biologika behandelten Klientel gehe über die darin geforderte, lediglich „situative Beratung“ hinaus.

AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich bezüglich Absatz 4 Satz 2 für Position A + B1 aus.

Wie der G-BA in den Tragenden Gründen ausführt, ist die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln bereits im § 20 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) gesetzlich implementiert. Gemäß § 20 ApBetrO muss die Beratung die notwendigen Informationen über die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels umfassen und es ist durch Nachfrage festzustellen, inwieweit gegebenenfalls weiterer Informations- und Beratungsbedarf besteht.

Damit besteht bereits eine Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln, sodass der Hinweis zur Beratung, der ergänzend in die AM-RL übernommen wurde, um deren grundsätzliche Bedeutung bei Biologika-Verordnungen zu verdeutlichen, aus Sicht der AkdÄ ausreichend ist. Die in der Position B2 geforderten Formulierung für Absatz 4 Satz 2 ist nicht erforderlich. Zudem wäre ihre rechtliche Verbindlichkeit durch die Formulierung „soll“ niedriger einzustufen als die der bereits nach ApBetrO bestehenden Beratungspflicht, wo es heißt: „müssen/muss“.

In der mündlichen Anhörung betont die AkdÄ, dass anhand von Untersuchungen festzustellen sei, dass das Nocebo-Phänomen nur durch adäquate Information des Arztes oder der Ärztin der Patienten vermieden werden könne. Dies sei – wie letztlich auch von Seiten der Apotheker geäußert – in diesem Umfang in einer Apotheke nicht so wie in einer Praxis möglich.

3.4.2 Unterstützung von Position B2

AbbVie

Position B2 ist zu unterstützen. Wenn es in der Apotheke zum Austausch eines Biologikums kommen sollte, muss dringend gewährleistet werden, dass der Patient davor bestmöglich informiert und beraten wird. Nur so kann der Gefahr durch Nocebo-Effekt und Verlust der Therapieadhärenz entgegengewirkt werden.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss weist Position B2 vollkommen korrekt auf die hohen Abbruchraten nach Therapiewechsel hin und zitiert dabei Kravvariti E. et al. [15]. Das Patientenwohl muss im Mittelpunkt jeglicher Entscheidungen des G-BA stehen – besonders bei chronisch-kranken Patienten, die mitunter Jahre benötigen, um eine stabile Therapie zu finden.

Sollte der Austausch von Biologika in der Apotheke erlaubt werden, sollte die Chargennummer des abgegebenen Arzneimittels dokumentiert werden müssen. Dies könnte im Falle von Nebenwirkungen zur besseren Nachverfolgung helfen. Doch auch diese Verpflichtung würde nicht verhindern, dass Langzeitstudien von Biologika mit Hilfe von Registern, zukünftig obsolet werden. Den Registern würde im Falle der automatischen Substitution schlichtweg die Information fehlen, welcher Patient welches Arzneimittel erhält. Auf lange Sicht leidet daher die Arzneimitteltherapiesicherheit von Biologika.

AMGEN

Der G-BA formuliert in Abs. 4 des § 40b AM-RL eine als Position B2 gekennzeichnete Anforderung an den Apotheker zur Information und Beratung des Patienten/der Patientin. Amgen befürwortet eine dezidierte Informations- und Beratungsaufgabe des Apothekers bei der Substitution und damit eine Konkretisierung der Verpflichtung aus § 20 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO).

Zudem gibt es keine belastbaren klinischen Daten, die eine vergleichbare Reduktion des Nocebo-Effektes einer ärztlichen Beratung mit einer in der Apotheke erfolgten Beratung zeigen [113].

Nur der/die behandelnde Arzt/Ärztin kennt den bisherigen Therapieverlauf und die Einstellung des Betroffenen zur Erkrankung sowie zu den unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen. So kann er/sie z. B. genau einschätzen, mit welchem Arzneimittel und Medizinprodukt/welcher Applikationshilfe sein:e/ihr:e Patient:in am besten umgehen kann [114].

Deshalb hat der G-BA an verschiedenen Stellen des § 40a AM-RL zu Recht das ärztliche Gespräch zu den Gründen der Umstellung und die Demonstration der Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels vorgeschrieben.

Gerade die Unterschiedlichkeit der Applikationshilfen – Fertigpens, Doppelkammer-Vorrichtungen oder halbautomatische Abgabesysteme – machen eine intensive Einweisung des Patienten/der Patientin durch das Praxispersonal erforderlich, um Anwendungsfehler zu vermeiden. Es ist unklar, wie die bei Mehrfach-Switches erneut erforderliche Einweisung organisiert werden soll.

Schon deshalb sollte die Beratung in der Apotheke bei der Umstellung so konkret wie möglich beschrieben werden.

Durch die Substitution in der Apotheke gehen wesentliche Aufgaben des Arztes/der Ärztin bei der Umstellung durch eine adäquate Aufklärung, Schulung und Beratung zur Förderung der Therapieadhärenz, der Reduktion von Verunsicherung, von Anwendungsfehlern sowie eines möglichen Nocebo-Effektes in die alleinige Verantwortung des Apothekers/der Apothekerin über. Die Handhabung von Arzneimitteln zur Selbstapplikation muss so demonstriert werden,

113 D'Amico, F. et al. (2021): Nocebo effect and biosimilars in inflammatory bowel diseases: what's new and what's next? Expert Opinion on Biological Therapy 21(1): 47-55.

114 Braun, J. et al. (2020): Biosimilars und der Nocebo-Effekt. Zeitschrift für Rheumatologie 79(3): 267-275.

dass Vertraulichkeit und Schutz der persönlichen Daten des Patienten/der Patientin gewährleistet werden.

Apotheker:innen müssen zudem sicherstellen, dass der/die behandelnde Arzt/Ärztin über das abgegebene Arzneimittel informiert wird, sofern der Patient/die Patientin in die Weitergabe der personenbezogenen Daten ausdrücklich einwilligt. So sollen die Anforderungen der Zulassungsbehörden an die Pharmakovigilanz gewährleistet und die Dokumentation des Therapieverlaufs in den entsprechenden Registern weiterhin ermöglicht werden.

Die dafür vorgesehenen Prozesse des Informationsmanagements sind bis jetzt weder standardisiert noch werden sie durch entsprechende technische Lösungen, wie z. B. der verpflichtenden Nutzung des elektronischen Medikationsplans, unterstützt. Im Moment sind weder der elektronische Medikationsplan noch die elektronische Patientenakte, die für die Dokumentation der relevanten medizinischen Informationen zwischen Apotheker:in und Arzt/Ärztin ebenfalls geeignet wäre, in der Breite etabliert bzw. verfügbar.

Ebenso stellt die vorgesehene datenschutzrechtliche Einwilligung des Patienten/der Patientin als Voraussetzung der Information des/der behandelnden Arztes/Ärztin durch den Apotheker/die Apothekerin eine weitere Hürde und Herausforderung dar. Im Moment kann niemand verlässlich prognostizieren, wie häufig Patient:innen ihr Einverständnis zur Datenweitergabe erteilen. Der Vorgang der expliziten Einwilligung der Betroffenen birgt ein erhebliches Risiko einer unzureichend abgesicherten und in der Konsequenz lückenhaften Pharmakovigilanz.

Hier könnte vom Gesetzgeber – ähnlich wie es bei der Nutzung der elektronischen Patientenakte geplant ist – eine Opt-Out-Lösung eine überlegenswerte Vorgehensweise darstellen.

Ebenso sind Aspekte der Praktikabilität der Umsetzung der vom G-BA vorgesehenen Regelungen als Problem zu benennen. Für die adäquate Aufklärung, Schulung und Beratung sowie die Demonstration z. B. der Handhabung eines Pens zur Selbstapplikation ist ein separater Raum erforderlich, um Vertraulichkeit und Schutz der persönlichen Daten der Betroffenen zu gewährleisten. Dies kann nicht am Tresen des Hauptverkaufsraums der Apotheke erfolgen. Viele Apotheken verfügen nicht über die geeigneten Räumlichkeiten, um die Anforderungen, die sich aus § 40b AM-RL ergeben, umzusetzen.

Die vom G-BA hinsichtlich der Beratungs- und Informationsprozesse in der Apotheke definierten Anforderungen sind mit einer zum aktuellen Zeitpunkt kaum beherrschbaren Umsetzungsproblematik und damit einhergehenden Risiken für die qualitätsgesicherte Versorgung der Patient:innen verbunden. Hier sind zunächst grundsätzliche Voraussetzungen durch eine technisch ausreichend unterstützte Qualitätssicherung zu definieren. Diese müssen im Alltag ausreichend getestet werden, bevor sie in der Versorgung implementiert werden können.

Biogen

Position B2 sieht zwei Ergänzungen des Absatzes 4 vor. Zurecht verweist die erste Ergänzung der Position B2 auf die hohe Bedeutung, die der Information und Beratung in Apotheken bei Substitution von biologischen Arzneimitteln zukommen würde. Hierbei wird u. a. auf Aspekte wie Vertraulichkeit und Schutz persönlicher Daten hingewiesen. Ein weiterer Aspekt darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, nämlich jener der Praktikabilität. Obwohl die Zahl der öffentlichen Apotheken in Deutschland seit 2009 sinkt und 2020 mit 18.753 den niedrigsten Stand seit Anfang der 1980er-Jahre erreicht hat [115], wäre es aus Industriesicht illusorisch zu glauben, dass zeitnah sämtliche Apotheken mit Demo-Devices sämtlicher Biologika/Biosimilars zu versorgen wären. Die bedeutsamen Risiken von Adhärenz Problemen,

115 ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.: Die Apotheke: Zahlen Daten Fakten 2021.
<https://www.abda.de/aktuelles-und-presse/publikationen/detail/die-apotheke-zahlen-daten-fakten-2021/>

Nocebo-Effekten und Anwendungsfehlern würden gefördert und nicht gelöst. Die erste Ergänzung der Position B2 bedarf an dieser Stelle einer Konkretisierung.

Alle Biosimilars werden mit einem verpflichtenden Risikomanagementplan zugelassen. Es ist offensichtlich, dass die Kenntnis des verordnenden Arztes über einen etwaig stattgefundenen Austausch in der Apotheke notwendige Voraussetzung dafür ist, seinen vertragsärztlichen Pflichten hinsichtlich Therapiemonitoring nach Umstellung von biologischen Arzneimitteln sowie der Pharmakovigilanz gem. § 6 der Musterberufsordnung-Ärzte nachzukommen. Wenn dem Arzt nicht klar ist, welches Präparat der Patient wirklich erhält, weil ein Austausch in der Apotheke vorgenommen wurde, ist es weder dem Arzt noch den Zulassungsinhabern möglich, die Verpflichtungen zur gezielten Erfassung bestimmter Nebenwirkungen adäquat zu erfüllen. Wiederholte, nicht protokollierte Produktwechsel werden unweigerlich zu Problemen bei der Zuordnung von Nebenwirkungen führen, insbesondere wenn diese erst im späteren Therapieverlauf auftreten. Darüber hinaus können sich Folgeprobleme bei der lückenlosen Dokumentation der ärztlichen Therapie in der Patientenakte und haftungsrechtliche Abgrenzungsprobleme im Schadensfall ergeben [21]. Unter dem Gesichtspunkt des § 62 Abs. 2 Satz 4 AMG ist die erforderliche Dokumentation bei einem Austausch in der Apotheke unterbrochen, denn der Arzt erhält keine Informationen darüber, welches Arzneimittel der Patient tatsächlich erhalten hat. Wir halten es daher ebenfalls, wie auch die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker für dringend geboten, IT-gestützte robuste Lösungen zu realisieren, die die Dokumentation des Handelsnamens des abgegebenen Arzneimittels sowie der jeweiligen Herstellungscharge im Sinne einer eindeutigen Rückverfolgbarkeit bei Meldung von Arzneimittelrisiken zu ermöglichen [116].

Nach Zulassung unterliegen Biologika/Biosimilars in den ersten Jahren einer zusätzlichen Überwachung [117]. Die Sammlung von Daten im Real-World Bereich sind wichtig für die Überprüfung der Sicherheitsprofile der Präparate. Es wird von der europäischen Pharmakovigilanz-Richtlinie gefordert, dass Meldungen zu vermuteten Nebenwirkungen den Namen des Arzneimittels, aber auch die Chargennummer beinhalten müssen [118]. Bei den Indikationen der chronisch-entzündlichen Erkrankungen für die u. a. die TNF-Inhibitoren Zulassungen in vielen Indikationen haben, gibt es groß angelegte Register, die Daten im Praxisalltag sammeln und auswerten. Ärzte geben in diese Datenbanken alle Informationen, die relevant in der Behandlung sind an, damit auch die Charge des Präparates, das verordnet wurde. So können anhand größerer Patientenkollektive auch seltenere Nebenwirkungen identifiziert und einem Produkt eindeutig zugeordnet werden.

Hier sollte nicht der erste Schritt vor dem zweiten gegangen werden. Unsere Forderung an dieser Stelle lautet, den Absatz 4 des vorliegenden Beschlusses mindestens um die zweite Ergänzung der Position B2 zu ergänzen so lange noch keine IT-gestützten robuste Lösungen implementiert worden sind.

Celltrion

In Absatz 4 wird nur die Position B2 vorgeschlagen, während in den Tragenden Gründen zudem die Position A + B1 beschrieben wird. Der Position B2 wird grundsätzlich zugestimmt, da eine Beratung der Patientin/des Patienten aufgrund unterschiedlicher Applikationssysteme und des sogenannten Nocebo-Effektes unerlässlich erscheint. Die

116 Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Stellungnahme zur vorgesehenen Rabattvertrags-gesteuerten „automatischen Substitution“ von Biologika/Biosimilars in öffentlichen Apotheken. <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/10-22-information-der-institutionen-und-behoerden-amk-stellungnahme-zur-vorgesehenen-rabattvertrags-gesteuerten-automatischen-substitution-von-biologika-biosimilars-in-oeffentlichen-apotheken/>

117 European Medicines Agency (EMA) (2022): List of medicines under additional monitoring.

118 Richtlinie 2010/84/EU des europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084&from=GA>

Position B2 sollte allerdings um einen Aspekt ergänzt werden, der auch bereits in § 40a Absatz 3 Satz 4 Arzneimittelrichtlinie formuliert ist. Hier ist vorgesehen, dass die Ärztin/der Arzt die Patientin/den Patienten über die Gründe der Umstellung informieren. Gleiches sollte auch bei einer Ersetzung durch die Apotheke verpflichtend sein.

Lilly

Im Weiteren weist Lilly darauf hin, dass eine Rückverfolgung auf das angewendete Arzneimittel zur Gewährleistung einer Meldung von Nebenwirkungen im Rahmen der Pharmakovigilanz wesentlich ist. Betreffend unserer Produkte Humalog®, Lyumjev®, Huminsulin®, Abasaglar® sowie Forsteo® und Humatrop® wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass die Bezeichnung des biologischen Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden muss [46,47,48,72,119,120].

Zudem sollte dringend gewährleistet werden, dass der verordnende Arzt über die Ersetzung des verordneten Arzneimittels und über das ausgegebene Präparat informiert wird (Position B2). Inwieweit und in welcher Form eine eindeutige Identifizierung und Rückverfolgung der verordneten Biosimilars umsetzbar ist, insbesondere für den Fall, dass der Patient in die Weitergabe der personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt nicht ausdrücklich einwilligt, bleibt offen. In dem beschriebenen Fall ist fraglich, ob eine regelhafte Information über eine Substitution in der Apotheke und das tatsächlich abgegebene Arzneimittel an den Arzt erfolgen kann. Nachfolgend kann durch den Arzt die rechtlich vorgeschriebene produktgenaue Dokumentation nicht gewährleistet werden. Im Falle eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung wäre für den behandelnden Arzt nicht sofort und eindeutig erkennbar, welches Produkt sowie welche Charge an den Patienten abgegeben wurde. Bei einem Produktwechsel ohne ausreichende Dokumentation wäre die Zuordnung von Nebenwirkungen zu einem Produkt unmöglich und die Arzneimittelsicherheit gefährdet, vor allem dann, wenn unerwünschte Ereignisse erst im späteren Verlauf der Therapie auftreten.

[...] Eine eindeutige Identifizierung und Rückverfolgung der verordneten und abgegebenen Biopharmazeutika bzw. Biosimilar fördert die Transparenz und dient der Arzneimittelsicherheit, besonders hinsichtlich dessen, dass zwar eine Ähnlichkeit besteht, aber aufgrund der Unterschiede auf molekularer Ebene und im Herstellungsprozess Biologika und Biosimilar nicht identisch sind.

Novartis

Die automatische Substitution in der Apotheke ist auch einem langfristigen Evidenzaufbau hinsichtlich Umstellungen von Biosimilar zu Biosimilar oder zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar und umgekehrt nicht dienlich und kann auch per Anwendungsgebiet nicht erfolgen.

Weder kann die gesetzliche Pflicht der Pharmakovigilanz ungetrübt und solide aufrechterhalten werden – auch nicht über elektronische Mittel – noch können weitere anwendungsbegleitende Daten zum Erkenntnisgewinn solcher multiplen Therapieumstellungen systematisch gewonnen werden. Für die Erhebung der Wirkung und Verträglichkeit sowie der Therapieadhärenz ist eine verlässliche Dokumentation unerlässlich, die nur vom Behandelnden persönlich bei der Verordnung selbst und bei Nachfolgeterminen in der Patientenakte aufgezeichnet werden kann. Dies ist insbesondere zu fordern bei den – komplexen – Antikörperpräparaten, die eine unzureichende Umstellungs-Evidenz aufweisen, insbesondere auch bei erst kürzlich zugelassenen Biosimilars oder denjenigen

119 Fachinformation ABASAGLAR. Stand Juli 2020.

120 Fachinformation FORSTEO. Stand Oktober 2020.

Biopharmazeutika, die an besonders vulnerablen Stellen wie dem Auge injiziert werden oder gar „off-label“ und „compounded“ eingesetzt werden können.

[...] Die nun vom Arzt auf den Apotheker übergehende Beratung und Aufklärung bei einem automatisch stattfindenden Produktwechsel – zumal bei erklärungsbedürftigen Biologika in zumeist komplexen Erkrankungsbildern ohne die Einschränkungen, die ein Arzt schon bei der Verordnung zu berücksichtigen hat – erscheint mindestens fragwürdig und nicht leistbar im Kontext einer Apotheke und des Datenschutzes des Patienten. Sie setzt eine räumlich abgeschlossene Situation voraus und eine vertrauliche Atmosphäre zwischen Patient und Apotheker bei Herausgabe patientenindividuell zu würdigender Fragen und Umstände – wie beispielsweise nach vorherigen unerwünschten Nebenwirkungen oder Allergien – sowie eine zeitliche Bereitschaft im Verlauf des alltäglichen Ablaufs des Apothekengeschäfts, die über den „normalen“ Beratungsaufwand hinausgehen kann.

Eine kurze Information – wie im Beschluss der Stellungnahme zu § 40 b nun vorgesehen unter Position B2 – oder gar eine Nachfrage des Apothekers beim behandelnden Arzt oder bei der behandelnden Ärztin und Dokumentation des Austausches eben dort ist in der Praxis zeitnah meist ausgeschlossen. Zumal laut AKdÄ auch berücksichtigt werden muss, dass *„in allen verfügbaren Umstellungsstudien die Information, die Beratung und die Umstellung durch Ärzte erfolgt ist. Daher ist die Übertragung dieser Evidenzbasis auf eine automatische Substitution ohne ärztliche Beteiligung nicht sachgerecht und zweckmäßig“* [8]. Ärztliche Beteiligung bedeutet mehr als nur Information des Arztes zu einem Medikamententausch, um unter anderem auch die Verunsicherung des Patienten hinsichtlich eines Therapieerfolgs einzubeziehen.

BIO Deutschland

Die Position B2 greift von BIO Deutschland geäußerte Bedenken auf. Position A + B1 möchte keine Beratungspflicht in dem Fall, dass das abzugebende Arzneimittel andere Applikationsformen nutzt als das verordnete. Vor diesem Hintergrund sind die Ergänzungen durch Position B2 ausdrücklich zu begrüßen.

BPI

Die Position B2 wird vollumfänglich unterstützt. Dies erhöht die Sicherheit von Patientinnen und Patienten bei der Versorgung mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel), stärkt die Adhärenz und unterstützt den wichtigen Informationsfluss zwischen Apotheke-Patient/Patientin-Ärztin/Arzt.

Pro Generika / AG Pro Biosimilars

Zurecht verweist Position B2 auf die hohe Bedeutung, die der Information und Beratung in Apotheken bei Substitution von biologischen Arzneimitteln zukommt.

Nach den verbindlichen Vorgaben der Guideline on Good Pharmacovigilance Practices, unterliegen sämtliche biologisch hergestellte Arzneimittel einem engen Monitoring und Tracking, verdeutlicht durch das sogenannte „schwarze Dreieck“ in der Fachinformation und Packungsbeilage.

Es ist offensichtlich, dass die Kenntnis des verordnenden Arztes über einen etwaig stattgefundenen Austausch in der Apotheke notwendige Voraussetzung dafür ist, seinen vertragsärztlichen Pflichten hinsichtlich Therapiemonitoring nach Umstellung von biologischen Arzneimitteln sowie der Pharmakovigilanz gem. § 6 der Musterberufsordnung-Ärzte nachzukommen.

Aus diesem Grund ist auch die aktuell in Frankreich in Kraft getretene Regelung zur Austauschbarkeit biologischer Arzneimittel in der Apotheke mit der Maßgabe versehen, dass der Apotheker das im Rahmen der Substitution abgegebene Arzneimittel mit Chargennummer

zu dokumentieren hat und den verschreibenden Arzt und den Patienten hierüber informieren muss [121].

Bereits im Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AM-RL § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln wurde auf die Bedeutung und Notwendigkeit ärztlicher Überwachung bei Umstellung hingewiesen. So verspricht beispielsweise das IQWiG in seiner Patienteninformation zum Thema Biologika und Biosimilars: „Um ganz sicherzugehen, dass ein Biosimilar genauso wirkt wie das Original, werden Patientinnen und Patienten in der ersten Zeit nach der Umstellung so überwacht wie bei einer Neueinstellung [122]. Dieselbe Position wird auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vertreten (AkdÄ): „Dabei muss der Patient in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden“ [11]. Auch der Bundesrat hebt in seiner Stellungnahme zum GSAV hervor, dass Biosimilars aufgrund ihrer Komplexität in Herstellung und Anwendung besonders anspruchsvoll seien, und daher „eine adäquate Einbeziehung der Patienten und des Arztes bei Erstverordnung und beim Wechsel der biopharmazeutischen Therapie dringend empfohlen“ sei [123].

Auch weitere Quellen widmen sich der gleichen Thematik mit immer gleichlautendem Fazit. So führen beispielsweise die übergeordneten Prinzipien und Konsensus-Empfehlungen für Biosimilars einer internationalen Task Force ebenfalls auf, dass die Therapie auf einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient beruht und dass ein Wechsel zu oder zwischen Biosimilars nicht ohne eine Benachrichtigung des Patienten bzw. Arztes erfolgen sollte [92].

Die in Position B2 vorgesehene explizite Verpflichtung, den Arzt über eine erfolgte Umstellung in der Apotheke zu informieren, ist zwingende Voraussetzung dafür, dass dieser in die Lage versetzt wird, seinen Verpflichtungen hinsichtlich Therapiemonitoring, Pharmakovigilanz und ergänzender Beratung entsprechend seinen unabhängig von der Beratungspflicht von Apotheken existierenden Verpflichtungen nach § 630c BGB nachkommen zu können.

vfa

Der vfa begrüßt ausdrücklich, dass in Position B2 die Apotheker:innen insbesondere auch die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels demonstrieren müssen. Dies ist gerade bei Biopharmazeutika, die vom Patienten selbst appliziert werden, von ausgesprochen großer Wichtigkeit im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der Adhärenz und somit des Therapieerfolgs. Denn mit jedem Wechsel eines selbst zu verabreichenden Biopharmazeutikums geht auch ein Wechsel des Devices einher.

Über die Information zu den Devices und deren Anwendung hinaus sind Biopharmazeutika beratungsintensiv, denn es gibt Unterschiede zwischen den Produkten im Hinblick auf die zugelassenen Anwendungsgebiete, die Formulierungen, die Applikationsarten, die Patient:innenbegleitprogramme sowie die Lagerungsbedingungen. Gerade letztere sind relevant, denn ob ein Arzneimittel 14 oder 31 Tage bei Raumtemperatur gelagert werden kann, ist in jedem Fall wissenswert – z. B. wegen der Stabilität des Arzneimittels bei Urlaubsreisen.

[...] Im aktuellen Entwurf ist keine systematische Information der verordnenden Ärzt:innen über einen vorgenommenen Austausch in der Apotheke vorgesehen. Damit wird die Patient:innensicherheit gefährdet, da eine Nachverfolgung und Zuordnung möglicher Arzneimittelnebenwirkungen nicht mehr möglich ist. Die verordnenden Ärzt:innen müssten jedoch über einen Austausch zeitnah informiert werden (s. Klarstellung in Position B2), damit

121 Ministère Des Solidarités Et De La Santé (FR): Amtsblatt Nr. 0088, 14.04.2022.

122 IQWiG: Biologika und Biosimilars, Gesundheitsinformation.de, 2018.

123 Bundesrat Drucksache 53/19: Stellungnahme des Bundesrates. Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. [https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0001-0100/53-19\(B\).pdf? blob=publicationFile&v=1](https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0001-0100/53-19(B).pdf?blob=publicationFile&v=1)

sie ihren gesetzlichen und berufsrechtlichen Dokumentationspflichten nachkommen können. Dies darf nicht erst in der fernen Zukunft durch ein etwaiges Zusammenspiel von e-Rezept und ePA (elektronische Patientenakte) möglich werden. Derzeit ist eine lückenlose Dokumentation der Biopharmazeutika, die die Patient:innen erhalten, nicht gewährleistet. Denn bei der ePA handelt es sich um eine freiwillig genutzte, patient:innengeführte Akte, was zugleich bedeutet, dass die Patient:innen eigenständig entscheiden, welche Dokumente darin abgelegt werden und wer wie lange Zugriff auf die eigene ePA hat.

AkdÄ

Bezüglich Absatz 4 Satz 4 spricht sich die AkdÄ für Position B2 aus unter der Voraussetzung, dass diese geändert wird. Es wird geregelt, dass die abgebenden Apotheker gewährleisten müssen, dass bei einer Ersetzung der verordnende Arzt über das ausgegebene Präparat informiert wird, soweit der Patient in die Weitergabe der personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt ausdrücklich einwilligt. Grundsätzlich ist es als sinnvoll zu erachten, dass der verordnende Arzt über das genau abgegebene Biologikum informiert wird. Allerdings ist die hier implementierte Verpflichtung so vage gehalten, dass sie eher eine Überinformation darstellen wird als dass sie tatsächlich zur Arzneimitteltherapiesicherheit bzw. Patientensicherheit beiträgt.

Für den Arzt ist die bloße Information über das abgegebene Arzneimittel allein nutzlos. Vielmehr wäre die Weitergabe der jeweiligen Chargenbezeichnung sinnvoll.

Ein integraler Bestandteil der Pharmakovigilanz biologischer Arzneimittel ist die genaue Identifizierung und die gesicherte Rückverfolgbarkeit bei Meldungen von Nebenwirkungen unter der Anwendung biologischer Arzneimittel. Referenzbiologika und Biosimilars tragen denselben „International Nonproprietary Name“ (INN), weisen aber geringe Unterschiede z. B. in der Struktur auf, die eventuell eine veränderte Immunogenität nach sich ziehen können. Die Bandbreite der unerwünschten Reaktionen aufgrund einer veränderten Immunogenität reicht von einer Antikörperbildung gegen das Arzneimittel ohne klinische Bedeutung bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Unverträglichkeitsreaktionen. Solche Nebenwirkungen können auch durch Änderungen des Herstellungsverfahrens entstehen, die bereits beschrieben wurden. Somit können sie bei der Zulassung eines Biologikums nicht ausgeschlossen werden, weil sie auch zu einem späteren Zeitpunkt im Laufe des Lebenszyklus eines Arzneimittels erstmalig auftreten können.

Meldungen vermuteter Nebenwirkungen allein unter der Wirkstoffbezeichnung (INN) können nicht klar einem Fertigarzneimittel zugeordnet werden. Für biologische Arzneimittel – Referenzarzneimittel wie Biosimilars – bedeutet dies, dass neben der üblichen Angabe vom Wirkstoff auch der Handelsname sowie nach Möglichkeit die Chargenbezeichnung zu dokumentieren sind. Die Europäische Kommission hat die Mitgliedsstaaten verpflichtet, u. a. durch geeignete Methoden zur Informationssammlung sicherzustellen, dass bei Berichten über vermutete Nebenwirkungen durch biologische Arzneimittel diese eindeutig zu identifizieren sind, wobei der Handelsname des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung genau angegeben werden sollten [118]. Diese Verpflichtung gilt für alle Biologika – Referenzarzneimittel und Biosimilars – und hat mittlerweile Einzug in die Fachinformation neu zugelassener biologischer Arzneimittel gefunden. Unter dem Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird unter „Rückverfolgbarkeit“ folgendes angegeben: *„Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden“*. Da die Fachinformation für die Angehörigen der Fachkreise gedacht ist, sind die Adressaten dieser Verpflichtung eindeutig Ärzte und Apotheker.

Zur Erreichung dieses Ziels wäre daher die Information zur Chargenbezeichnung erforderlich, die dem Arzt durch die Apotheken zur Verfügung gestellt werden könnte. Denn nur so können aufgetretene unerwünschte Reaktionen einem bestimmten Arzneimittel, Herstellungsort und

-verfahren bzw. einer bestimmten Charge zugeordnet werden. Eine solche Vorgehensweise würde die von der europäischen Gesetzgebung klar geforderte Rückverfolgbarkeit bei Meldungen von Nebenwirkungen sicherstellen. Im Fall einer schweren Nebenwirkung ließe sich sofort erkennen, welches Biologikum der Patient genau erhalten hat. Nur wenn diese Voraussetzung erfüllt ist, kann aber die Behandlung patientenindividuell angepasst werden.

Zudem weist die AkdÄ darauf hin, dass es einer klaren Vorgabe bzw. eines Verweises auf bestehende Vorgaben diesbezüglich bedarf, wie die Patienteneinwilligung einzuholen und dann datenschutzkonform in der Apotheke aufzubewahren ist. Es muss eine Standardisierung der Informationsweitergabe vorgegeben werden, damit die wesentlichen Informationen den Arzt datenschutzkonform erreichen und der administrative Aufwand in der Apotheke sowie in der Arztpraxis so gering wie möglich gehalten wird.

Änderungsvorschlag der AkdÄ:

Die AkdÄ schließt sich der Position B2 bezüglich Absatz 4 Satz 4 unter folgender Änderung (kursiv) des Satzes 4 an:

Der Apotheker oder die Apothekerin muss gewährleisten, dass bei einer Ersetzung der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin über das ausgegebene Präparat *sowie seine Chargenbezeichnung* informiert wird, soweit der Patient oder die Patientin in die Weitergabe der personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin ausdrücklich einwilligt.

In der mündlichen Anhörung wird ausgeführt, dass Chargenbezeichnungen gegenwärtig nur bei Nebenwirkungsmeldungen zu Impfstoffen gemeldet würden, da in der Praxis der entsprechende Aufkleber vom Produkt abgezogen werden könne. Bei allen biologischen Arzneimitteln werde die Charge nur erfragt, wenn ein chargenbezogenes Problem vermutet werde, zum Beispiel bei erster Gabe des Arzneimittels. Grundsätzlich sei die Charge aber verzichtbar, wenn erst nach mehreren Gaben immunvermittelte Nebenwirkungen aufträten und somit ein Zusammenhang mit dem Arzneistoff an sich naheläge.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

Die notwendigen Informationen zu einem potentiellen Austausch-Biologikum können nicht in der Apotheke, sondern nur in der vertrauten Arzt-Patienten-Beziehung, ggf. unter zusätzlicher Delegation an eine Fachassistenz in der notwendigen Qualität unter Berücksichtigung der persönlichen Krankheitsbesonderheiten durchgeführt werden (Position B2 wird zugestimmt).

Die Information zu einem Biologikum, welches potentiell als Austausch-Präparat in Frage käme bezüglich der Wirkung und der Nebenwirkungen ist wichtig und die Informationen über die Anwendung der Applikatoren, z. B. bei der subkutanen Medikation der Biologika (Pen oder Fertigspritze), ist gerade in der Situation eines Präparate-Austausches für die Adhärenz und Langzeitwirksamkeit der Biologika essentiell. In diesem Zusammenhang gibt es, um hier auch eine garantierte Qualität in der Delegation solcher Leistungen an das Assistenzpersonal zu gewährleisten, entsprechende Curricula der Bundesärztekammer (Versorgungsassistenz chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Rheumatologische-Fachassistenz). Eine solche Beratung ist nur auf ärztlicher Ebene, ggf. mit Unterstützung der Fachassistenz möglich und kann aufgrund der fehlenden Information zum speziellen Krankheitsverlauf und individuellen Krankheitsmerkmalen, sowie der nicht so ausgeprägten persönlichen Beziehung nicht in der Apotheke durchgeführt werden. Außerdem könnte dort die Möglichkeit solche Gespräche unter Einhaltung einer entsprechenden Diskretion führen zu können fehlen, was gerade für die Akzeptanz der Patient*innen zu einer solchen Beratungssituation von großer Wichtigkeit ist, möglicherweise eher eingeschränkt sein. Dies hätte wieder negative Effekte auf Adhärenz und Wirksamkeit, auch durch den möglicherweise eintretenden Nocebo-Effekt.

In der mündlichen Anhörung wird seitens der DDG ausgeführt, dass in Patientenregistern vorrangig Wirksubstanz und Hersteller (ohne Charge) erfasst würden, um damit eine Differenzierung zwischen den einzelnen Biosimilars zu erreichen.

Seitens der DGVS wird angemerkt, dass der Umfang der zu erfassenden Daten wohlbedacht sein sollte, da ansonsten bei zu hohen Anforderungen die Rückmeldequote stark abnehme. Primärinformationen mit der Möglichkeit einer Ergänzung bzw. Rückfrage seien daher zielführender.

DGHO

Den Vorschlag von B2 zur verpflichtenden Einweisung in die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels durch die abgebenden Apotheker*innen begrüßen wir nachdrücklich, einschl. der Regelungen zur Gewährung von Vertraulichkeit und zum Datenschutz.

3.4.3 Weitere Einwände

Biogen

Hinsichtlich des Beratungsaufwandes in der Apotheke lässt sich feststellen, dass verschiedene Devices mit unterschiedlichen Anwendungen einen signifikant erhöhten Schulungsbedarf für Patienten und Apotheker bedingen. Fachärzte aus den Indikationen, in denen es bereits seit einigen Jahren Biosimilars gibt, sind mittlerweile zu den verschiedenen Anwendungen gut aufgeklärt und können qualifiziert beraten. Patienten müssten in der Apotheke bei jedem Wechsel auf den neuen Pen geschult werden. Falls Patienten vom Arzt auf einen anderen Pen geschult wurden, könnte dies zu Verunsicherung und Vertrauensverlust bis hin zur Therapieverweigerung führen. Zwei kürzlich publizierte Studien bestätigen eindrucksvoll, dass der sogenannte Nocebo-Effekt bei nicht genügender Aufklärung und Instruktion durch den Arzt zu einer verminderten Therapieadhärenz führt [124,125]. Apotheken sind laut AMG verpflichtet aufklärend zu beraten, jedoch ist das im Apothekenalltag häufig nicht allumfassend umsetzbar, wenn es keinen geeigneten Raum und Zeit für die Beratung gibt. Mittlerweile werden bereits 28% der in der Apotheke abgegebenen Medikamente als beratungsintensiv eingestuft [115].

Bristol Myers Squibb

Nicht außer Acht gelassen werden darf darüber hinaus, dass Aspekte der Pharmakovigilanz, die Beratung bei Umstellung in der Apotheke sowie die vollständige Dokumentation bei Austausch von Biologika und Biosimilars auf Apothekenebene noch ungeklärt sind.

Hexal

[...] Im geplanten § 40b Abs. 4 AM-RL wird die Vermeidung der Nocebo-Effekte und die Förderung von Therapieadhärenz explizit als Zielsetzung genannt. Für den Fall, dass das vom behandelnden Arzt verschriebene Arzneimittel automatisch ausgetauscht wird, wird erstens die bereits geleistete Beratungs- und Aufklärungsarbeit durch den behandelnden Arzt nutzlos. Zweitens wird das Patientenaufklärungsgespräch, das die wesentlichen Aspekte der Behandlung abdecken soll, erneut notwendig und auf die Apotheker übertragen. Die korrekte Anwendung des jeweiligen Applikationssystems nimmt – neben der Erklärung, warum der Patient ein anderes Produkt erhält – dabei einen wesentlichen Part bei der Vermeidung von Nocebo-Effekten und zur Wahrung der Patienten- und Therapiesicherheit ein.

[...] Unabhängig davon wird der Einweisungs- und Schulungsaufwand des behandelnden Arztes hinsichtlich der Handhabung des verordneten Arzneimittels konterkariert, wenn in der Apotheke ein potenziell austauschbares Arzneimittel abgegeben wird, dessen Handhabung wesentliche Unterschiede aufweist.

124 Lukas M. et al. (2022): A switch from originator-adalimumab to the biosimilar SB5 in patients with Crohn's disease: an analysis of two propensity score-matched cohorts. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, doi: 10.1080/00365521.2041082.

125 Karlsdottir K. et al.: A Patients' Perspective Towards the Injection Devices for Humira® and Imraldi® in a Nationwide Switching Program. *Front. Med.* 9:799494. doi: 10.3389/fmed.2022.799494.

Gerade ein mehrfacher Wechsel zwischen unterschiedlichen Applikationssystemen kann bei Patienten zu Verunsicherungen und Fehlanwendungen führen. Diese Verunsicherung wird umso größer, wenn Arzt und Apotheker im Rahmen der Substitution unterschiedliche Systeme auf Basis einer konkreten Verordnung schulen.

[...] Auch besteht ein Wertungswiderspruch zu § 40a Abs. 3 Satz 5 AM-RL, auf den der G-BA in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Stellungnahmeverfahren mit keinem Wort eingeht. In § 40a Abs. 3 Satz 5 heißt es: „Bei Wirkstoffen, die von Patientinnen und Patienten allein appliziert werden, soll die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels von der Ärztin oder vom Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal demonstriert werden.“ In seinen Erwägungen zum Austausch von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln auf Arzzebene sah der G-BA also durchaus einen Beratungsbedarf durch den Arzt und wollte nicht alleine auf die Beratung durch Apotheker vertrauen.

In der Praxis kann die Situation auftreten, dass der Arzt gemäß § 40a Abs. 3 Satz 5 AM-RL den Patienten in der Selbstapplikation schult, in der Apotheke aber eine automatische Substitution gegen ein anderes Applikationssystem vorgenommen wird. In dem Fall müsste die Apotheke, um dem Beratungsbedarf nach § 20 Abs. 2 ApBetrO gerecht zu werden, entweder selbst eine Schulung zu dem System durchführen, gegen das in der Apotheke getauscht wurde, oder den Patienten zurück an den Arzt verweisen, damit dieser den Patienten nach § 40a Abs. 3 Satz 5 AM-RL am tatsächlich zur Anwendung kommenden Applikationssystem schult. Beides ist dem Patienten nicht zuzumuten, in dem einen Fall aufgrund des Eingriffs in das sensible Arzt-Patienten-Verhältnis, im anderen Fall wegen der praktischen Durchführbarkeit.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die funktionellen Besonderheiten des Applikationssystems für einen schwer erkrankten, möglicherweise multimorbiden Patienten keine Trivialität darstellen und kein bloßes Komfortmerkmal sind. Ein unqualifizierter Austausch riskiert in besonderem Maße den Therapieerfolg, weil die starke Bindung an das vertraute Applikationssystem im Falle der Disruption in besonderem Maße einen Nocebo-Effekt triggern kann.

Des Weiteren lässt sich durchaus bezweifeln, dass eine Einweisung und Schulung des Patienten durch den Apotheker mit Blick auf die ärztlichen Aufklärungspflichten nach dem Patientenrechtegesetz überhaupt ausreichend sind. Das bezieht sich insbesondere auf die therapeutische Sicherungsaufklärung nach § 630c Abs. 2 BGB; diese muss durch den Arzt durchgeführt werden und kann nicht an den Apotheker delegiert werden.

[...] Sofern eine automatische Substitution auf Apothekenebene die dargestellten Sachverhalte im Sinne eines umfassenden und unkritischen Austausches von Darreichungsformen unberücksichtigt lässt, bestehen massive Risiken für die Therapiesicherheit und den Behandlungserfolg des Patienten. Die Gefahr, dass es in der Apotheke trotz der Bestimmung des § 20 Abs. 2 Apothekenbetriebsordnung nicht zu einer eigentlich erforderlichen Beratung hinsichtlich der Anwendung eines für den Patienten neuen Devices (Applikationssystems) kommt, erscheint uns sehr real. Unter Umständen erkennt der Patient das Arzneimittel in der Apotheke gar nicht als neues, bisher noch nicht von ihm verwendetes Arzneimittel. Oder er geht nicht davon aus, dass er Probleme mit der Anwendung haben könne und lehnt ein entsprechendes Beratungsangebot ab. Zeitnot, mangelnde Vertraulichkeit – es lassen sich viele Gründe vorstellen, die einer eigentlich erforderlichen intensiven Anwendungsberatung in der Apotheke entgegenstehen.

[...] Selbst gesetzt den Fall, dass der Apotheker den Patienten bei Abgabe des Präparats über die Applikationsdurchführung aufklärt, stehen in einer Apotheke meist nicht die Räumlichkeiten zur Verfügung, um sich mit Patienten zurückzuziehen und diese in Ruhe mit der Applikationsdurchführung vertraut machen zu können. So fordert die Apothekenbetriebsordnung zwar die Möglichkeit zur vertraulichen Beratung, aber nicht explizit das Vorhandensein eines Beratungsraums. Selbst die ABDA geht nicht davon aus, dass

Beratungsräume flächendeckend in Apotheken vorhanden sind [126]. Die Demonstration erklärungsbedürftiger Applikationssysteme erfordert allerdings ein höheres Vertraulichkeitsniveau als die gewöhnliche Beratung.

Solche abgetrennten Räumlichkeiten wären auch im Sinne des Datenschutzes nötig, um gewährleisten zu können, dass das Aufklärungsgespräch und die Demonstration der Applikation nicht im Beisein anderer Kunden stattfinden. Sind entsprechende Räumlichkeiten nicht vorhanden, so dürfte es einem Apotheker kaum möglich sein, den aus rechtlichen Gründen zu fordernden Anforderungen an den Schutz sensibler (medizinischer) personenbezogener Daten gerecht zu werden.

Darüber hinaus kann nicht generell erwartet werden, dass der Patient die für ihn möglicherweise neuen Informationen in einem Gespräch mit einem Apotheker, zu dem meist nicht das gleiche Vertrauensverhältnis bestehen wird wie zum Arzt und das dazu in einem weniger Sicherheit vermittelnden Umfeld stattfindet auf die gleiche Weise verinnerlicht und auch später bei der Durchführung der Autoinjektion adäquat umgesetzt, wie wenn ihm ein neues Applikationsverfahren in Ruhe von einem ihm vertrauten Arzt bzw. medizinischem Fachpersonal demonstriert wird.

Interessanterweise heißt es in den Tragenden Gründen zu Position B2 (anders als im Beschluss selbst), dass „anhand eines Musters“ die Anwendung des Arzneimittels demonstriert werden muss. In der Tat ist es sinnvoll, wenn zum Beispiel die Anwendung von sogenannten „Pens“ oder Fertigspritzen anhand von Musterexemplaren erläutert wird, die keinen Wirkstoff enthalten und keine spitze Nadel. Solche Musterexemplare zu Demonstrationszwecken werden in der Tat häufig von den pharmazeutischen Herstellern der Arzneimittel zur Verfügung gestellt – allerdings natürlich auf freiwilliger Basis und den jeweiligen Fachärzten, die das Arzneimittel mit dem Device typischerweise verordnen. Dass zukünftig Musterexemplare sämtlicher „Devices“ der verschiedenen Arzneimittel sämtlichen Apotheken in Deutschland zur Verfügung gestellt und von diesen dauerhaft vorgehalten werden, erscheint aus Praktikabilitätsabwägungen heraus kaum vorstellbar. Allein für den Wirkstoff Adalimumab müssten für die sieben Präparate sieben verschiedene Demo-Pens und sieben verschiedene Demo-Fertigspritzen vorgehalten und entsprechend adäquat geschult werden.

Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass der Patient in der Apotheke in vergleichbar umfassender Weise wie in der ärztlichen Therapiebetreuung in allen Fällen über die Therapie informiert werden kann. Dieser Umstand ist definitiv nicht der fehlenden Kompetenz des Apothekers in der Anwendungsschulung und -demonstration geschuldet. Vielmehr spielen die oben genannte Gründe, vor allem die räumliche Situation in der Apotheke auf der einen Seite und die überragende Bedeutung des Arzt-Patienten-Verhältnisses auf der anderen Seite eine Rolle.

Auch insofern geht die Position B2 in die richtige Richtung, die eine weiterführende Demonstrationspflicht durch den Apotheker fordert, wenn die Applikation des Wirkstoffs durch die Patientin oder den Patienten selbst erfolgen soll. Aus den genannten Gründen greift jedoch auch Position B2 zu kurz bzw. erscheint (was etwa das vorausgesetzte Vorhalten von Demonstrationsmustern betrifft) kaum realisierbar.

Lilly

[...] Des Weiteren erfordert jeder Wechsel eines Produktes eine neuerliche sorgfältige Unterweisung des Patienten, vor allem hinsichtlich der Darreichungsform, der Handhabung, des Applikationsvorganges, des Injektionsvolumens sowie der Lagerung. Diese Aspekte können sich von Präparat zu Präparat erheblich unterscheiden. Wie eingangs bereits

126 ABDA (2020): Stellungnahme der ABDA zum Referentenentwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Vor-Ort-Apotheken. https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Stellungnahmen/2020/2020-09-10-ABDA-Stellungn-zum-VOASG.pdf

beschrieben, können im Rahmen einer automatischen Substitution patientenindividuelle und erkrankungsspezifische Aspekte nicht ausreichend berücksichtigt werden. Die Einbindung des Patienten in die Therapieentscheidung stellt sich als unzureichend dar. Betreffend unseres Produktes Forsteo® ist es unbedingt notwendig, dem Patienten die richtige Injektionstechnik zu erklären, um einen Therapieerfolg gewährleisten zu können [120]. In Bezug auf die Therapie mit Humalog® und Lyumjev® wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Patienten vor der Anwendung in der korrekten Anwendung und Injektionstechnik geschult werden müssen [46,48], insbesondere vor dem Hintergrund der Arzneimittelsicherheit und möglichen Schäden des Patienten bei einer Fehlanwendung. Eine Demonstration der Handhabung der Applikation des ausgetauschten Arzneimittels durch geschultes Fachpersonal, wie z. B. durch den abgebenden Apotheker, ist daher aus der Sicht von Lilly unverzichtbar (Position B2).

[...] Die Verlagerung der Therapieauswahl auf die Apotheken im Rahmen der Substitution bedeutet für das Fachpersonal zusätzlichen erheblichen Beratungsaufwand. Durch die Information, Aufklärung, Beratung sowie Schulung des Patienten bei Abgabe von Arzneimitteln zu substitutionsbedingt relevanten Aspekten in Apotheken wird das Fachpersonal zusätzlich zeitintensiv belastet. Laut der jährlichen Fachkräfteengpassanalyse der Bundesagentur für Arbeit, welche zuletzt im Dezember 2021 für das Jahr 2020 veröffentlicht wurde, zeigte sich unter Apothekern und Pharmazeuten in allen Bundesländern, in denen Daten ausgewiesen wurden, ohnehin schon ein Fachkräfteengpass [127]. Zudem ist zu hinterfragen, ob die Demonstration anhand eines Modells für jeden individuellen Patienten praktikabel und umsetzbar ist, sodass Anwendungsfehler in diesem Zusammenhang und die Gefährdung des Therapieerfolgs ausgeschlossen werden können.

Medice

Wie auch schon in unserer Stellungnahme zur Aufnahme des § 40a ausgeführt, halten wir es aus Gründen der Patientensicherheit und Adhärenz für erforderlich, dass der Patient/die Patientin für die Eigenanwendung mit der Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels vertraut gemacht wird. Erfolgt die Ersetzung und Unterweisung nicht in der Arztpraxis, so muss in logischer Konsequenz die Apotheke zur Übernahme dieser Aufgabe verpflichtet sein.

[...] Es bleibt unklar, auf welchem Wege die Information der verordnenden Ärzte bzw. Ärztinnen erfolgen und wie dies dokumentiert werden muss, sie ist jedoch auch aus unserer Sicht unerlässlich, damit die Verordner die Auswirkungen eines Wechsels zeitnah beurteilen können, z. B. indem sie Blutwerte enghemmaschiger kontrollieren als sonst üblich.

An dieser Stelle möchten wir erneut anmerken, dass Folgekosten und Haftungsrisiken entstehen, insbesondere auch durch das datenschutzkonforme Einholen des Einverständnisses der Patienten und Patientinnen. Mehrausgaben durch Aufklärungs-, Dokumentations- und Informationspflichten der Apotheken würden die Krankenversicherungen unmittelbar belasten, sofern die Apotheken nicht bereit sind, den Mehraufwand unentgeltlich zu schultern, sondern es z. B. auf einen zusätzlichen Aufschlag im Rahmen der Arzneimittelpreisverordnung hinausläuft.

Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke

Die Beschlussvorlage geht unter Pos. B2 davon aus, dass beim Austausch auf Apothekenebene nicht in jedem Fall gewährleistet wird, dass der verordnende Arzt über den Wechsel informiert wird. Wenn der Patient dem nicht ausdrücklich zustimmt, kann diese Information den Arzt nicht erreichen. Das würde bedeuten, dass im Falle von schwerwiegenden Pharmakovigilanzvorfällen nicht gewährleistet ist, dass betroffene Patientinnen und Patienten durch ihren behandelnden Arzt darüber informiert werden können. Das halten wir bei einer

127 Bundesagentur für Arbeit, Statistik/Arbeitsmarktberichterstattung: Fachkräfteengpassanalyse 2020, Berichte: Blickpunkt Arbeitsmarkt – Fachkräfteengpassanalyse 2020, Nürnberg, Dezember 2021.

Wirkstoffgruppe, die gem. der Europäischen Pharmakovigilanzrichtlinie EMA 873138/2011 zwingend einer zusätzlichen Überwachung unterliegt für fahrlässig.

[...] Dieser Hinweis auf den Einfluss unterschiedlicher Applikationstechniken und Darreichungsformen erfordert eine intensive Erläuterung und Aufklärung vor einer Umstellung eines biologischen Präparates und das Eingehen auf eine patientenindividuell unterschiedliche Lernkompetenz und motorische Fähigkeiten. Dies kann nur im ärztlichen Aufklärungsgespräch und mit individueller vertrauensvoller Erläuterung und mit Zeit erfolgen.

Eine solche medizinische Aufklärung kann auch einer Patientenunsicherheit und einem möglichen Nocebo-Effekt, wie anschließend dargelegt, entgegenwirken.

Pfizer

§ 40b (neu) Abs. 4 soll die Information und Beratung in Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln u. a. mit dem Ziel der Reduzierung eines möglichen Nocebo-Effektes stärken. Dies ist grundsätzlich zu begrüßen. Gerade aufgrund eines Mehrfachwechsels sinkt die Therapieadhärenz und tritt die Gefahr einer Destabilisierung der Therapie ein. 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 [54]. Zwar ist die gängige Auffassung, dass der Nocebo-Effekt sich durch umfassendes Informieren und Aufklärung des Patienten minimieren lässt. Die Frage ist allerdings, inwiefern der Apotheker das vertrauensvolle Gespräch der besonderen Arzt-Patienten-Beziehung ersetzen kann.

[...] In § 40b (neu) Abs. 4 sieht die Position B2 vor, dass die Apotheker gewährleisten müssen, dass bei einer Ersetzung der Verordnung die Ärzte über das ausgegebene Präparat informiert werden, soweit die Patienten in die Weitergabe ihrer personenbezogenen Patientendaten ausdrücklich eingewilligt haben. Diesem Vorschlag liegen die besonderen pharmakovigilanzrechtlichen Pflichten bei Biologika zugrunde. Da die allermeisten Biosimilars der zusätzlichen Überwachung unterliegen (sog. schwarzes Dreieck), soll auf diese Weise gewährleistet werden, dass die Ärzte hierüber in Kenntnis gesetzt werden und etwaige Nebenwirkungen entsprechend beobachten und zuordnen können.

Es ist grundsätzlich zu begrüßen, wenn auf Seiten des G-BA anerkannt wird, dass es auf Grund der zusätzlichen Überwachung bei Biosimilars zu pharmakovigilanzrechtlichen Problemen kommt, wenn in Folge eines Austausches der Arzt nicht darüber im Bilde ist, welches Präparat abgegeben wurde. In rechtlicher Hinsicht halten wir jedoch den jetzigen Vorschlag für nicht zielführend.

Dies liegt daran, dass es keine rechtliche Grundlage dafür gibt, dass der G-BA derartige Pflichten der Apotheken in seiner AM-RL regelt. Dies gilt umso mehr, als die in § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V enthaltene Befugnis lediglich die Feststellung der Austauschbarkeit vom biologischen Referenzarzneimittel betrifft, nicht jedoch nachgelagerte Pflichten der Apotheken nach einem Austausch. So sehr daher eine Lösung dieses Problems erforderlich ist, so wenig kann diese Lösung im Rahmen der AM-RL durch den G-BA getroffen werden. Vielmehr bedarf es hierzu einer parlamentsgesetzlichen Regelung, die weiter fehlt.

ratiopharm

§ 40b Abs. 4 des Entwurfs fordert vom Apotheker eine Information und Beratung auch zu substitutionsbedingt relevanten Aspekten. Die Position B2 sieht ergänzend vor, dass die Applikation vor dem abgebenden Apotheker demonstriert werden soll, um mögliche Anwendungsfehler bei der Selbstapplikation aufgrund der Umstellung vorzubeugen. Es bestehen Zweifel, ob tatsächlich die Apotheke der richtige Ort für eine solche Unterweisung ist. Die Patientenschulung gehört zum ärztlichen Aufgabengebiet und nicht zu den Pflichten des Apothekers. Insbesondere muss der Arzt bei Therapien, die sich der Patient selbst verabreicht, die Heimtherapiefähigkeit des Patienten herstellen. Dieser Verantwortung könnte der Arzt aber nicht sachgerecht nachkommen, wenn die von ihm getroffenen

Maßnahmen durch die Substitutionsentscheidung des Apothekers konterkariert werden. Dies führt eher zu einer Therapiegefährdung als zu einer Therapieunterstützung. Auch die Erfahrungen aus anderen Therapiebereichen zeigen, dass ein Wechsel der Applikationssysteme in der Apotheke den Therapieerfolg gefährdet.

[...] Die Entscheidung, im Einzelfall in der Apotheke keine Ersetzung vorzunehmen, wird der Apotheke überlassen, ohne ihr allerdings in § 40b des Entwurfs dazu eine normative Anleitung zu geben. Nur in den Tragenden Gründen finden sich Hinweise, aus denen man entnehmen kann, dass auch Unterschiede im Device eine Rolle spielen können. Es erscheint auch schwierig, es der „Aufklärung, Schulung und Beratung durch die Apotheke“ zu überlassen, die Gefährdung des Therapieerfolgs durch eine Nicht-Adhärenz oder durch Anwendungsfehler (so auf S. 10 der Tragenden Gründe) entgegenzuwirken, denn der Arzt hat den wesentlich engeren Kontakt zum Patienten und der Apotheker darf auch nicht in die ärztliche Therapie eingreifen.

[...] Gestützt auf Art. 102 der Richtlinie 2001/83/EG hat der deutsche Gesetzgeber insbesondere § 62 Abs. 2 Satz 4 AMG eingefügt. Nach der EG-Richtlinie trifft diese Verpflichtung die Mitgliedsstaaten. Diese Regelung bezieht sich nicht nur auf neu zugelassene biotechnologische Arzneimittel, sondern alle Arzneimittel. Deshalb werden auch die Biosimilars einer verschärften Überwachung und Kennzeichnung unterworfen, um auf diese Art und Weise die spezifischen Risiken, insbesondere das der Immunogenität, besser zu überwachen. Diese Risikoüberwachung funktioniert aber nur, wenn das tatsächlich angewendete Produkt genau identifiziert werden kann. Dies bedingt einer genauen Rückverfolgbarkeit. Diese ist bei der Apothekensubstitution nicht gewährleistet. Der Formulierungsvorschlag zu § 40b Abs. 4 sieht nur in der Variante der Position B2 eine Information des Arztes durch den Apotheker vor, aber nur dann, wenn der Patient in die Weitergabe der Patientendaten ausdrücklich einwilligt. Dadurch wird keine sichere Information des Arztes gewährleistet. Ohnehin ist zweifelhaft, ob der G-BA im Rahmen der AM-RL Pflichten der Apothekerschaft regeln kann, die thematisch dem Arzneimittel- bzw. Apothekenrecht zuzuordnen sind.

Durch den Entwurf des § 40b wird daher eine Regel etabliert, die dem europäischen Pharmakovigilanzsystem widerspricht. Auch der G-BA ist als mittelbare Staatsverwaltung an die Ziele der EG-Richtlinie gebunden. Diese erscheinen nicht ausreichend im Gesetz.

Sanofi

Im aktuellen Entwurf ist keine Information der Verordner:innen über einen erfolgten Austausch in der Apotheke vorgesehen. Damit wird die Patient:innensicherheit reduziert, da eine Zuordnung und Nachverfolgung möglicher Arzneimittelnebenwirkungen nicht mehr möglich ist. Die Regelung sollte dahingehend erweitert werden, dass Verordner:innen über einen Austausch zeitnah informiert werden, damit sie ihren Dokumentationspflichten nachkommen können. Dies muss mit Inkrafttreten des § 40b AM-RL implementiert werden und nicht erst in ferner Zukunft durch mögliches Zusammenspiel von E-Rezept und EPA (elektronische Patientenakte).

STADAPharm GmbH (STADAPharm)

Absatz 4 gibt bei automatischer Substitution durch Apotheker richtigerweise einen möglichen Nocebo-Effekt zu bedenken. Bei Substitution eines Arzneimittels soll laut Beschluss des G-BA daher eine ausführliche Beratung und Information in Apotheken erfolgen, um Auswirkungen eines Nocebo-Effekts zu verringern.

Position B2 verweist in den tragenden Gründen zum Beschluss darauf, dass in Studien zu Real-World-Evidence bis zu 30% der Patienten nach dem Therapiewechsel vom Referenzprodukt

auf ein Biosimilar die Behandlung mit dem Biosimilar abbrechen [128]. Dieser unerwartet hohe Anteil an Therapieabbrüchen werde vor allem dem sogenannten Nocebo-Effekt zugeschrieben.

Entsprechend hierzu konnte gezeigt werden, dass nach Abbruch der Behandlung mit einem Biosimilar viele der Patienten erneut erfolgreich mit dem Referenzarzneimittel behandelt werden konnten [129].

Position B2 räumt daher ein, dass als wirksame Maßnahmen gegen den Nocebo-Effekt die adäquate Aufklärung, Schulung und Beratung durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte angesehen werden. Dies müsse in Zukunft jedoch von Apothekerinnen und Apothekern geleistet werden.

[...] Die Umsetzung dieser Forderung ist für die Apotheken mit erheblichem Aufwand verbunden. Unterschiedliche Präparate bedienen sich meist verschiedener Applikationshilfen, zu deren Anwendung der Patient zeitaufwendig neu geschult werden muss. Handelt es sich dabei z. B. um einen Pen mit austauschbaren Ampullen, zählt dieser als Hilfsmittel und muss separat verordnet und beliefert werden. Das setzt die Präqualifikation des Apothekers voraus, die nicht flächendeckend bei Apothekern vorhanden ist, so dass Versorgungsprobleme für Patienten entstehen können. Darüber hinaus werden vor allem ältere Patienten Verständnisprobleme haben (Non-Adhärenz), wenn nach der gemäß § 40a Absatz 3 AM-RL vorgegebenen Information und Aufklärung des Patienten inklusive Einweisung in das spezifische Device in der Arztpraxis, bei Einlösung des Rezeptes und vorgenommener Substitution anderslautende Informationen und Einweisungen durch den Apotheker erfolgen.

[...] Im Unterschied zu dem Entwurf des G-BA bezüglich Aufklärung durch Apothekerinnen und Apotheker verdeutlichen zahlreiche Stellungnahmen die Wichtigkeit einer Aufklärung des Patienten durch den behandelnden Arzt als Therapeut und Verschreiber des Arzneimittels inklusive einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient [34,89,92,123], bei welcher ökonomische Aspekte zwar diskutiert werden sollten, diese jedoch nicht gänzlich bestimmend sein dürfen.

Eine fehlende gemeinsame Entscheidungsfindung durch Arzt und Patient kann über mehrere Mechanismen zu Nocebo-Effekten führen:

- Bei der automatischen Substitution durch den Apotheker wird die Entscheidung bezüglich des Arzneimittels ohne Mitsprache des Patienten aufgrund ökonomischer Aspekte gefällt.
- Die Nebenwirkung medizinischer Behandlungen ist nicht nur der Aufklärung, sondern auch der Art der Aufklärung zuzuschreiben [11]: Ein „positives Framing“ bezüglich Biosimilars ist essenziell, um negative Erwartungen des Patienten zu minimieren und sollte bereits vor dem Prozess der Entscheidungsfindung gemeinsam mit dem Patienten durch die Ärztin oder den Arzt begonnen werden und nicht erst nach der Substitution in der Apotheke.
- Der beste Schutz vor einem „Aufklärungsschaden“ ist daher der kontinuierliche ärztliche Beistand, die vertrauensvolle Beziehung zwischen Arzt und Patient, welches eine essenzielle medizinische Aufgabe der Ärztin oder des Arztes ist [130]. Das

128 Fleischmann R. et al. (2020): Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatol Ther*, 7(1):35-64.

129 Mahmmud S. et al.: Outcome of Reverse Switching From CT-P13 to Originator Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(12), 1954-1962.

130 Hansen E, Zech N, Benson S: Nocebo, Aufklärung und Arzt-Patienten-Kommunikation. *Nervenarzt* 2020; 91:691–699.

Vertrauen, das der Patient bis zu diesem Zeitpunkt bezüglich der Therapie aufgebaut hat, könnte bei darauffolgender Substitution in der Apotheke zerbrechen.

Viatrix

Zur Frage der Therapieadhärenz möchten wir festhalten, dass die Herausforderungen für einen nicht medizinisch indizierten Medikamentenwechsel bei einer biologischen Subkutan-Therapie außerhalb der ärztlichen Praxis, z. B. in einer Apotheke, vielfältig sind und die Anforderungen von anderen Applikationsformen, z. B. Tabletten deutlich übersteigen.

So ergäbe sich durch die Substitution ein erhöhter Zeitaufwand für die Aufklärung bezüglich des Therapieerfolgs und den zu erwartenden Nebenwirkungen, die zum Teil deutlich umfangreicher sein können als bei anderen Applikationsformen. Neben dem erhöhten zeitlichen Aufwand bei der Betreuung dieser Patienten müsste sich der Apotheker zusätzlich Kenntnisse über das Nebenwirkungsmanagement – inklusive Nocebo-Effekte – aneignen, damit ein adäquates Nebenwirkungsmanagement durchgeführt werden kann. Ob dieses allein durch Fortbildungen vermittelbar ist, oder ob praktische Erfahrungen mit den unterschiedlichen Präparaten notwendig ist, wie sie z. B. im Rahmen einer Facharztausbildung vermittelt werden, ist aktuell unklar.

Diese Art der ausführlichen Betreuung und Aufklärung setzt spezielle Kenntnisse über die verschiedenen Applikationsformen und die Möglichkeit voraus einzuschätzen, ob der individuelle Patient den entsprechenden Applikationsformen gewachsen ist [88]. Die Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung beschreibt den aktiven Austausch zwischen Patient und Apotheker um dem Apotheker die Chance zu geben die individuellen Bedürfnisse des Patienten einzuschätzen. Eine Vertraulichkeit dieser Apotheker-Patientenberatung ist dafür zwingend erforderlich [131].

Weiterhin beinhalten unterschiedliche Präparate mit identischem Wirkstoff auch unterschiedliche Hilfsmittelformen, welche bei einigen Präparaten beigefügt sind, aber bei anderen Präparaten gesondert verordnet werden müssen. Dazu zählen unter anderem Injektionspistolen und Spritzenpumpen. Diese Tatsache kann den Prozess der Substitution noch einmal zusätzlich verkomplizieren. Hier würde unter Umständen ein regelmäßiger zusätzlicher Aufwand bei der Verordnung von Hilfsmittelrezepten sowohl auf den Apotheker als auch auf den Facharzt zukommen.

Darüber hinaus müssten, ähnlich wie in einer Arztpraxis, auch in der Apotheke gewisse räumliche Voraussetzungen gegeben sein. Bei lokalen Injektionsnebenwirkungen, z. B. Rötungen an der Einstichstelle, bestünde das nachvollziehbare Bedürfnis des Patienten, diese dem Apotheker auch zu demonstrieren. Dazu müssten die entsprechenden Räumlichkeiten mit Sicht- und (aus Datenschutzgründen selbstverständlich) auch Hörschutz ausgestattet sein. Die Verkaufsräume in vielen Apotheken erfüllen diese Kriterien zur Zeit nicht und sind damit ungeeignet. Würden diese baulichen Gegebenheiten als Bedingung vorausgesetzt, bestünde die Gefahr, dass sich nicht alle Apotheker an der Substitution beteiligen könnten. Dies würde insbesondere ein Problem für die wenig mobilen Patienten mit chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen darstellen. Wie diese höheren zeitlichen und räumlichen Anforderungen sich in der Budgetierung der pharmazeutischen Dienstleistungen auswirken würden, ist aktuell nicht klar [132].

Weiterhin müsste eine Klärung bezüglich des primär verantwortlichen Ansprechpartners bei Komplikationen, z. B. bei Reaktionen an der Einstichstelle, und eine Regelung der Medikamentenrücknahme bei Komplikationen/fehlender Bereitschaft des Patienten das Präparat weiter einzunehmen, erfolgen. Eine weitere Herausforderung wäre, dass der Patient nach der Information durch seinen Apotheker wahrscheinlich regelhaft zusätzlich eine

131 Bundesapothekerkammer (BAK): Leitlinie zur Qualitätssicherung. Stand: 05. November 2020.

132 Negt A. (Apotheke Adhoc): Biosimilar-Austausch: Ab Sommer droht das totale Chaos, 15. Februar 2022.

erneute Konsultation durch seinen Arzt suchen würde, was zu einer Ausweitung der Ressourcen führen könnte. Außerdem bestünde das Risiko, dass Patienten mit zwei verschiedenen Ansprechpartnern konfrontiert wären, was ein zusätzliches Konfliktpotential birgt. Dieser Konflikt zwischen verschiedenen Meinungen hat das Potential die Therapieadhärenz herabzusetzen [133].

Die beschriebenen Szenarien legen außerdem nahe, dass es zu einer zusätzlichen Beanspruchung der knappen Ressource des Facharztes kommen könnte, was die ohnehin bestehende Versorgungslücke nur weiter vergrößern würde. Weiterhin ist in diesem Zusammenhang unklar, ob eine zeitnahe fachärztliche Vorstellung überhaupt möglich wäre. Falls dies in der Praxis nicht umgesetzt werden kann, würde sich das Risiko von Medikamentenpausen erhöhen und dadurch ein Adhärenzverlust entstehen. Das wiederum kann die Prognose der Erkrankung erheblich verschlechtern und steigert die Kosten für das Gesundheitssystem in einem nicht unerheblichen Maß [134].

Unter einem Placebo-Effekt wird eine positive Verstärkung bezüglich der Medikamentenwirksamkeit aufgrund einer positiven Erwartungshaltung bei einem Präparat verstanden, während unter dem Nocebo-Effekt eine Verschlechterung der Medikamentenwirksamkeit, aber auch eine Verstärkung von (vermeintlichen) Nebenwirkungen, aufgrund einer negativen Erwartungshaltung des Patienten zu dem Präparat verstanden wird [135,136,137,138]. Es konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass eine negative Erwartungshaltung den Nocebo-Effekt verstärkt, während eine positive Erwartungshaltung den Placebo-Effekt begünstigen kann [134,215,216]. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass sowohl der Placebo- als auch der Nocebo-Effekt konditioniert werden können [215]. Unter Konditionierung versteht man eine Beeinflussung einer Reaktion durch externe Faktoren, welche nicht mit der eigentlichen Ursachenfolge, z. B. im biochemischen Sinne bei einer Arzneimittelapplikation, zusammenhängen.

Die Einbeziehung des Patienten in die Entscheidung zur Umstellung ist daher von großer Relevanz. So kann der Nocebo-Effekt – wie auch der Placebo-Effekt – als Resultat aus der Arzt-Patienten-Kommunikation im Zusammenhang mit der Erwartungshaltung des Patienten an die Behandlung auftreten und den Therapieerfolg entscheidend beeinflussen [139].

Der Nocebo-Effekt ist zudem in der Rheumatologie schon seit längerem im praktischen Alltag ein bekanntes Problem. So führen negativ formulierte Vorsichtsmaßnahmen des am häufigsten eingesetzte Präparats Methotrexat zu einer negativen Erwartungshaltung bei den Patienten und damit zu einem verstärkten Nocebo-Effekt, welches den Einsatz dieses Präparates deutlich erschwert [114,140]. Vielfach werden auch hier Informationen aus

133 Seehausen M. et al (2011). Adhärenz im Praxisalltag effektiv fördern. Deutsches Ärzteblatt 108 (43).

134 Der Arzneimittelbrief: Zehn Vorschläge zur Verbesserung der Adhärenz in der Arzneimitteltherapie. Jahrgang 48 (5) Mai 2014.

135 Kristensen LE et al. (2018): Non-pharmacological Effects in Switching Medication: The Nocebo Effect in Switching from Originator to Biosimilar Agent. *BioDrugs*, 32(5):397-404.

136 Enck P. et al. (2013): The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*; 12: 191-204. doi:10.1038/nrd3923.

137 Bingel U et al (2011): The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*; 3: 70ra14. doi:10.1126/scitranslmed.3001244.

138 Petrie KJ et al. (2019): Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annu Rev Psychol*; 70: 599-625. doi:10.1146/annurev-psych-010418-102907.

139 Hansen E. et al. (2019): Nocebo Effects and negative suggestions in Daily Clinical Practice-Forms, Impact and Approaches to avoid them. *Front. Pharmacol.*; 10:77.

140 Arnold MH et al. (2016): Nocebo effects in practice: methotrexate myths and misconceptions. *Med J Aust*; 205: 440-442. doi:10.5694/mja16.00965.

externen Quellen herangezogen. Das Erzeugen von negativen Erwartungshaltungen gegenüber einem Medikament oder einer Medikamentengruppe stellt deshalb eine reale Gefahr bezüglich des Therapieerfolges in dieser Patientengruppe dar. Es existieren zwar Empfehlungen zur Beeinflussung des Placebo- und Nocebo-Effektes [141], aber diese sind aktuell in der rheumatologischen Behandlungspraxis nicht fest etabliert und nicht Teil der Behandlungsleitlinien.

Zusammengefasst lässt sich eine reduzierte Medikamentenpersistenz nach einem nicht medizinisch indizierten Wechsel zum einen durch den Nocebo-Effekt, zum anderen aber auch durch Beschwerden, welche durch den Präparate-Wechsel selbst bedingt sein können, erklären. Dazu zählen z. B. Reaktionen wie vermehrtes Brennen an der Einstichstelle, z. B. bedingt durch andere Zusatzstoffe in der neuen Injektionslösung oder durch Schwierigkeiten mit der Handhabung des neuen Pens.

Im Vorschlag B2 zu § 40b AM-RL (neu) werden außerdem die in diesem Zusammenhang relevanten Pharmakovigilanz-Anforderungen adressiert. Dabei ist zu beachten, dass bei Umsetzung der Substitution von Biopharmazeutika diese zwingend mit der arzneimittelrechtlichen Verpflichtung zur Pharmakovigilanz vereinbar gestaltet werden muss.

So stellt sich die Frage, wie im Rahmen der Pharmakovigilanz bestimmte Symptome dokumentiert werden sollen. Hier müsste die Dokumentation durch den Ersterfasser, also durch den Apotheker erfolgen, um eine verlässliche Dokumentation zu gewährleisten. Zusätzlich wäre eine Kommunikation mit den Verordnern erforderlich. Die dafür notwendige Infrastruktur müsste erst geschaffen werden.

Im Rahmen der Regelung des Absatzes 4 könnte die Position B2 als Möglichkeit verstanden werden, hier zu einer Lösung zu führen, in dem danach der Apotheker oder die Apothekerin gewährleisten muss, dass bei einer Ersetzung der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin über das ausgegebene Präparat informiert wird, soweit der Patient oder die Patientin in die Weitergabe der personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin ausdrücklich einwilligt. Auch dieser Vorschlag erfüllt allerdings nicht die vorhandenen Pharmakovigilanz-Anforderungen (dazu sogleich).

BAH

Wie bereits in den Tragenden Gründen richtigerweise verwiesen wird, ist die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei der Abgabe von Arzneimitteln in § 20 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) gesetzlich verankert. Einen Hinweis diesbezüglich ergänzend in die AM-RL aufzunehmen, bedarf es daher nicht und übersteigt zudem den gesetzlichen Auftrag an den G-BA. Hier stehen die vom Gesetzgeber getroffenen gesetzlichen Regelungen und Vorgaben aus der Bundesapothekerordnung (§ 2 Abs. 3 Nr. 7) und der bereits für die pharmazeutische Tätigkeit gesetzliche grundlegende zitierte ApBetrO, in der zudem die Möglichkeit der Delegation der Aufgaben auf das pharmazeutische Personal der Apotheke zulässig ist, über den untergesetzlichen Regelungen durch den G-BA.

Eine Haftungsübertragung auf den Apotheker, wie sie in Absatz 4 in der Position B2 vorgesehen ist, kann daher nicht durch die AM-RL bzw. den G-BA vorgegeben werden. Auch eine Gewährleistung der Information an den Arzt über den Austausch durch den Apotheker ist unter den gegebenen Umständen nicht möglich. Sie geht über die Versorgungsrealität nicht nur aus datenschutzrechtlichen Gründen hinaus, sondern auch ist deren praktische Umsetzbarkeit wegen der bisher nicht vorhandenen Struktur für eine sichere Datenkommunikation zwischen Arztpraxis und Apotheke nicht gegeben. Eine Substitution ohne Rückmeldemöglichkeit an den Verordner stellt einen Eingriff in die Arzneimitteltherapie

141 Evers AWM et al. (2018): Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychother Psychosom* 2018; 87: 204-210. doi:10.1159/000490354.

dar, die nach § 20 Abs. 1a ApBetrO ausgeschlossen ist: „Durch die Information und Beratung der Patienten und anderen Kunden darf die Therapie der zur Ausübung der Heilkunde, Zahnheilkunde oder Tierheilkunde berechtigten Personen nicht beeinträchtigt werden.“

Eine Substitution in der Apotheke ohne die Kenntnis der therapierelevanten Hintergründe und patientenindividuellen Gegebenheiten, wie sie dem Vertrauensverhältnis in der Arzt-Patienten-Beziehung vorbehalten sind, führen daher gegebenenfalls zur Herabsetzung eines bereits vorhandenen Therapieerfolges und in der Konsequenz zu einer Verunsicherung des Patienten, im schlimmsten Fall zum Vertrauensverlust in die ärztliche Kunst oder in eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Ein möglicher Nocebo-Effekt ist rein patientenindividuell begründet. Die Reduzierung eines solchen Effektes mag durch die Information und Beratung in der Apotheke bei einem individuellen Patienten möglich sein, jedoch ist es nicht Aufgabe des G-BA diese Ziele in einer untergesetzlichen Richtlinie festzulegen.

VZA

Den Apotheken wird die Aufgabe zugewiesen, die Patienten in Sachen aller Aspekte des Biologika-Switches im Bereich der Fertigarzneimittel zu beraten. Im Bereich der parenteralen Zubereitungen werden die Arzneimittel in aller Regel an die verordnenden Ärzte abgegeben, so dass diese die Bemühungen um eine „Reduzierung eines möglichen Nocebo-Effektes und der Förderung von Therapieadhärenz“ zu tragen haben.

Auch an dieser Stelle wird deutlich, dass der Beschluss des G-BA nicht hinreichend zwischen den Biologika, die als Fertigarzneimittel abgegeben werden, und denen, die als parenterale Zubereitungen von Ärzten den Patienten verabreicht werden, unterscheidet. Das ist sprachlich und kontextual in Absatz 4 nachzuholen.

Soweit Biologika als Fertigarzneimittel in der Apotheke abgegeben werden, ist hier sicherlich ausführlich zu beraten, um Anwendungsfehler, Nocebo-Effekte etc. zu vermeiden. Die Apotheken sind auch bereit, die Anwendung des neuen Arzneimittels mit dem entsprechenden Device den Patienten zu demonstrieren. Die Aufklärung, Schulung und Beratung – wie sie unter Position B2 beschrieben ist – müssen den Apotheken als pharmazeutische Leistungen mit gehörigem Mehraufwand neben der Beschaffung, der Bevorratung und der Abgabe der Arzneimittel zwingend gesondert vergütet werden. Dazu äußern sich die Tragenden Gründe des G-BA-Beschlusses nicht, auch wenn es auf der Hand liegt.

[...] Die Position B2 spricht es in den Tragenden Gründen zwar an, eine Regelung findet sich zur Sicherstellung der Pharmakovigilanzpflichten allerdings nicht: Das AMG (§ 62 Abs. 2 Satz 4) weist den Ärzten die Pharmakovigilanzmeldungen bei Biologika an das PEI zu, da dort die Nebenwirkungen der Arzneimittel gesammelt werden.

Die Apotheken erhalten in aller Regel keine Rückmeldung zu Nebenwirkungen von den Patienten, haben diese einmal die Apotheke mit dem Fertigarzneimittel verlassen. Für die Apotheken gibt es auch keine Pflicht, die Ärzte über die erfolgte Substitution eines Fertigarzneimittels zu informieren.

Dies ist tatsächlich eine Regelungslücke, über die sich der G-BA im Interesse einer lückenlosen Pharmakovigilanzüberwachung Gedanken hätte machen müssen. Er kann nicht erwarten, dass die Apotheken von sich aus, auf die Ärzte zugehen und den MFA am Telefon die Chargennummer zurufen. Hier bedarf es eines geregelten, datenschutzrechtlich abgesicherten und strukturierten Vorgehens, das im Rahmen der TI elektronisch abzubilden ist. Der zusätzliche Arbeitsaufwand ist den Apotheken zu vergüten.

Gleiches gilt, wenn die herstellenden Apotheken den Ärzten, die die parenteralen Biologikazubereitungen den Patienten verabreichen, für deren ärztliche Dokumentation

Name des eingesetzten Biologikums/dessen Chargennummer – sinnvollerweise ebenfalls im Rahmen der TI elektronisch – übermitteln sollten.

In der mündlichen Anhörung beschreibt die Vertreterin, dass die von der Apotheke gelieferte Zubereitung in der Praxis appliziert und danach mitsamt Etikett, auf dem gegebenenfalls Austauschinformationen stünden, entsorgt werde und aus ihrer Sicht damit unklar sei, wie diese Informationen gesichert zu den Ärzten kämen.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

[...] Ein Austausch einer Darreichungsform, unabhängig von Fertigspritze oder Pen, ist nicht zu befürworten und würde zu einer relevanten Störung der Adhärenz und sicherlich auch zu negativen Effekten im Sinne eines Nocebo-Effektes führen. Gerade dieses im Rahmen der Delegation in die Behandlung der Patient*innen mit eingeführten Fachassistentenpersonal spielt eine große Rolle bei der Patient*innenbindung und zur Stärkung der Adhärenz. Eine solche fachliche Kapazität kann so nicht auf Apothekenebene dargestellt werden. Im Übrigen kann in diesem Fall die Beratung in der Apotheke auch nicht grundlegend erfolgen, da in der Apotheke die wichtigen Merkmale des individuellen Krankheitsverlaufes der Patient*innen und der schon im Verlauf aufgetretenen Komplikationen sowie therapeutischen Notwendigkeiten nicht zur Verfügung stehen. Aus diesem Grunde kann eine solche Beratung und Einführung in die Darreichungsformen sowie die Diskussion von möglichen Nebenwirkungen nur im Rahmen der behandelnden ärztlichen Betreuung im Sinne eines Delegationsverfahrens an geschulte Assistenzkräfte dargestellt werden. Eine solche entsprechende Beratung ist auf Apothekenebene nicht möglich und würde damit jegliche Kontrolle einer entsprechenden Beratungsqualität und die individuelle Auswahl der Medikation, wie sie im ärztlichen Umgang mit den Patient*innen erfolgt, konterkarieren.

DGKJ

Bei Wirkstoffen, die von den Patientinnen und Patienten bzw. deren Sorgeberechtigte/Betreuer allein appliziert werden, ist sicherzustellen, dass diesen Personen die Applikation nicht nur demonstriert, sondern detailliert erklärt bzw. geschult wird.

Die Auswahl der altersentsprechenden Dosierung und Applikationsart ist eine Grundvoraussetzung für eine wirksame und sichere Anwendung des Wirkstoffes bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Dies gilt besonders, wenn nicht nur der Wirkstoff, d. h. ein Biosimilar statt des Originalpräparat, sondern auch ein neues Applikationssystem zum Einsatz kommt. In diesen Fällen ist eine Schulung der Patientinnen und Patienten sowie der Sorgeberechtigten zwingend geboten.

[...] Die DGKJ unterstützt die tragenden Gründe der Position B2 zu Absatz 4 dahingehend, dass der Austausch dem verordnenden Arzt mitgeteilt werden muss:

„Die Biosimilars der wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel stehen von Seiten der Zulassungsbehörde bezüglich der Pharmakovigilanz unter zusätzlicher Überwachung. Um hier die Rückmeldung möglicher Nebenwirkungen dem entsprechenden Präparat zuordnen zu können, müssen die Apotheken nach einem Austausch gewährleisten, dass die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt über das ausgegebene Präparat informiert wird. Dies ermöglicht es der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt zudem an entsprechende Register zu melden. Die Weitergabe dieser patientenbezogenen Daten an den behandelnden Arzt, die behandelnde Ärztin durch die Apotheke kann nur erfolgen, wenn der Patient oder die Patientin ausdrücklich in diese eingewilligt hat.“

Die pädiatrische Situation zeichnet sich durch umfangreiche Standardindikationen und ein buntes, vielschichtiges Bild an sehr seltenen möglichen individuellen Indikationen im off-label Bereich aus. Die Zielrichtung ist daher die Sicherheit vor dem Hintergrund, dass der verordnete Arzt immer auf dem Laufenden ist.

DGRh

Die Aufklärung und Schulung zur Anwendung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln kann und soll ergänzend auch in Apotheken erfolgen. Diese kann aber die ärztliche Aufklärung nicht ersetzen, die vor einer Therapieeinleitung und auch vor einem Therapiewechsel erfolgen muss. Dies allein schließt den Austausch dieser Präparate durch Apotheken aus. Der Vollständigkeit halber ist darauf hinzuweisen, dass bei Umsetzung der Regelung in der geplanten Form mit Sicherheit von einem großen zeitlichen Mehraufwand für den Rheumatologen und das Assistenzpersonal in der Praxis und Klinikambulanz wegen ständiger Nachfragen verunsicherter Patienten auszugehen sein wird. Dieser Mehraufwand wird nicht zu leisten sein.

[...] Darüber hinaus müssen absehbare Probleme für Patientinnen und Patienten und ihre behandelnden Ärzte bedacht werden. Jeder Wechsel von einem Biosimilar zum anderen kann von Unsicherheiten auf Patientenseite begleitet sein, mit dem Risiko, eine stabile Behandlungssituation zu gefährden, selbst wenn es nur durch ein anderes Aussehen der Fertigspritze oder des Injektors ausgelöst wird. Solche Wechsel durch Dritte (!) und ohne vorherige Aufklärung durch den behandelnden Rheumatologen dürften auch einen nicht unerheblichen Aufklärungsbedarf bei Patienten auslösen. Dabei fördert ein solcher Wechsel aus nicht-medizinischen Gründen nicht nur Unsicherheiten bei den Patienten, er birgt auch das Risiko eines Nocebo-Effektes.

[...] Auch zu hinterfragen ist, ob die erforderliche Aufklärungsarbeit durch die Apotheker ähnlich kompetent und praxisbezogen wie durch die Rheumatologen geleistet werden kann.

DRFZ

In der mündlichen Anhörung wird ausgeführt, dass der Austausch von Informationen zwischen Apotheker und Arzt bislang nur über ungesicherte Kanäle und damit nicht datenschutzkonform möglich sei.

Es wird bestätigt, dass im Rahmen der Dokumentation von Informationen zur Erfüllung von Risk-Management-Plänen der EMA Hersteller- und Substanzname (ohne Chargenbezeichnung) ausreiche.

GKJR

Ein Austausch in der Apotheke ist abzulehnen, weil kein sicherer Informationsweg besteht, sodass der betreuende Arzt nicht über den Wechsel informiert ist und auch keine Zustimmung zur Informationsweitergabe des Patienten besteht.

3.5 Einwände zum Absatz 5

AbbVie

Die detaillierte Auflistung von patientenindividuellen Gründen, unter denen sich Apotheker gegen die automatische Substitution entscheiden können, ist zu begrüßen (siehe Tragende Gründe zum Beschlussentwurf). Schließlich ist der Apotheker, nach dem verordneten Arzt, die nächste Anlaufstelle, die sich mit dem Patienten und dessen Belangen direkt auseinandersetzt. Es muss dem Ermessen des Arztes und des Apothekers vertraut werden, chronisch-kranken Patienten die passende Biologika-Therapie und das dafür passende Arzneimittel zu verordnen und abzugeben. Dies darf nicht zum Regress bzw. Retax führen.

Biogen

Wenn also der behandelnde Arzt bei seiner, im Rahmen von SDM getätigten Verordnung die Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel durch das Setzen des „aut-idem“-Kreuzes ausgeschlossen hat, so besteht für ihn zumindest in einigen KV-Bereichen in der Republik eine erhöhte Gefahr im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V auffällig zu werden. Der G-BA geht zwar in seinen tragenden Gründen zum Beschluss

davon aus, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut-idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben, dies ist jedoch unwahrscheinlich so lange Arzneimittelvereinbarungen nach § 84 SGB V oder Prüfvereinbarungen nach § 106 SGB V gegensätzliche Vorgaben zur Pflicht machen.

Nutzt der verordnende Arzt die Möglichkeit, unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte nach § 73 Absatz 5 Satz 2 SGB V, die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel auszuschließen, nicht, so bleibt dem Apotheker nach Absatz 5 des vorliegenden Beschlusses immerhin die Möglichkeit der Nichtabgabe wirkstoffgleicher Arzneimittel bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung. Diese Regelung ist zu begrüßen, gleichwohl sollte hier eine Schutzformulierung für den Apotheker gegen Regressandrohungen durch die Krankenkassen eingefügt werden.

Hexal

Die Tragenden Gründe zum vorliegenden Stellungnahmeverfahren nennen mögliche Gründe, warum die Apotheke von einer automatischen Substitution eines biologischen Arzneimittels absehen können soll. Dazu zählen in der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten, Allergien des Versicherten oder Zweifel, dass der Versicherte die Anwendung richtig durchführen kann. Die Position B2 fordert zudem noch, dass instabile Therapiesituationen als sonstige Bedenken geltend gemacht werden können.

[...] Aus medizinischen und therapeutischen Gründen kann der Arzt unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung absehen. In diesem Sinne betrachtet der behandelnde Arzt in der Verordnungsentscheidung diejenigen Faktoren, die im § 40b Abs. 5 AM-RL als Gründe für den Apotheker aufgeführt werden, um von einem Austausch abzusehen. Konkret geht es um in der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien sowie eine instabile Therapiesituation. Es stellt sich die berechtigte Frage, wie die ganzheitliche Betrachtung des Patienten – inklusive aller Begleittherapien, Komorbiditäten, Vorerkrankungen, Allergien und Unverträglichkeiten – bei der Therapiewahl auf den Apotheker übertragen werden kann. Die nachgelagerte Apothekensubstitution darf Limitierungen, die schon für die ärztliche Therapieauswahl gelten, nicht umgehen.

[...] Wenn überhaupt die grundsätzlich uneingeschränkte Möglichkeit der Substitution auf Apothekenebene eröffnet wird – was wir aus den genannten Gründen für falsch halten, ist es naheliegend, wenn nicht sogar aufgrund des § 17 Abs. 2 Apothekenbetriebsordnung erforderlich, dem Apotheker das Recht einzuräumen, aus therapeutischen Gründen von der Substitution des vom Arzt verordneten Arzneimittels abzusehen.

Wir möchten jedoch betonen, dass diese Möglichkeit in keiner Weise geeignet ist, die Tatsache zu relativieren, dass angesichts der Komplexität von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln und insbesondere der unterschiedlichen Devices, mit denen diese vom Patienten selbst appliziert werden, letztlich nur der Arzt in der Lage ist, zu beurteilen, welches Arzneimittel für den Patienten geeignet ist.

Der Arzt hat bei der Therapiewahl den ganzheitlichen Blick auf den Patienten, mit allen weiteren Begleittherapien, Komorbiditäten, Vorerkrankungen, Allergien und Unverträglichkeiten. Die Informationsgrundlage der Apotheker ist diesbezüglich unzureichend, um eine valide Entscheidung für oder gegen einen automatischen Austausch zu treffen. Bereits in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln vom 20. August 2020 wird thematisiert, dass das pharmazeutische Personal über das vorliegende Ordnungsblatt hinaus keine Informationen hinsichtlich einer Umstellung oder Beibehaltung des verordneten Biologikums hat. Insofern müsste der Apotheker eine Anamnese bei dem Patienten durchführen, um die molekül-, produkt- und

patientenindividuellen Faktoren, die zu der Therapieentscheidung geführt haben, nachvollziehen zu können. Weder erlegt der G-BA dem Apotheker eine entsprechende Prüfpflicht auf noch wäre diese mit dem Verbot der Ausübung der Heilkunde vereinbar. Es bleibt eine Lücke in der adäquaten Prüfung der therapeutischen Sachlage, wenn es zu einem generalistischen Austausch in der Apotheke kommt.

[...] Im Sinne einer Ausnahmeregelung schreibt der geplante § 40b Abs. 5 AM-RL der Apotheke die Möglichkeit zu, aufgrund von patientenindividuellen und erkrankungsspezifischen Aspekten von einer automatischen Substitution abzusehen.

[...] Es darf bezweifelt werden, dass der Apotheker sein Recht, Pharmazeutische Bedenken geltend zu machen, adäquat umsetzen kann. Der Entwurf konterkariert den vorhergehenden Beschluss des G-BA zur Etablierung des § 40a AM-RL.

ABDA

Die Maßgabe, wonach die Apotheke bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 40 Absatz 3 Satz 2 dieser Richtlinie auch unter Würdigung patientenindividueller Aspekte von einer Ersetzung absehen kann, hat insofern die Komplexität und Besonderheiten der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel gegenüber chemisch-synthetischen Arzneimitteln zu berücksichtigen, als dass eine konsequente Nutzung seitens der Apotheken kein Risiko zur Beanstandung und Retaxation seitens der Krankenkassen nach sich ziehen darf. Dies sollte im Richtlinienentwurf klargestellt werden.

BAH

Wie auch in den Tragenden Gründen richtigerweise festgestellt, ist nach den Vorgaben der ApBetrO bei unklarer Verordnung vorgeschrieben, die Abgabe zu verweigern und ebenso ist der Apotheker verpflichtet, den Austausch bei pharmazeutischen Bedenken abzulehnen. Eine Regelung, wie es der Absatz 5 des Beschlussentwurfes vorsieht, bedarf es daher nicht und ist ebenso nicht in der Regelungskompetenz des G-BA.

BIO Deutschland

BIO Deutschland begrüßt ausdrücklich die Möglichkeit, dass der Apotheker bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 40 Abs. 3 S. 2 AM-RL von einer Umstellung absehen kann. Die Ergänzung um Aspekte (beispielhafte nicht abschließende Aufzählung zur Klärung des unbestimmten Rechtsbegriffes der „sonstigen Bedenken“), die diese Entscheidung tragen können, böte den Apothekern Rechtssicherheit.

Zudem erlauben wir uns darauf hinzuweisen, dass mit dem Verweis auf § 40 Abs. 3 S. 2 AM-RL, der wiederum auf § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung verweist, eine unnötige Verweisungskette aufgenommen wird. § 40b Abs. 5 AM-RL sollte direkt auf die anzuwendende Vorschrift der Apothekenbetriebsordnung verweisen.

BPI

Wie bereits oben ausgeführt, besteht nach den derzeitigen Rahmenbedingungen eine hohe Retaxationsgefahr, wenn Apotheken die Substitution wegen „sonstiger Bedenken“ nicht durchführen. Dies geht letztlich zu Lasten der Patientensicherheit. Daher plädiert der BPI dafür, die in den Tragenden Gründen aufgeführten Punkte der Position B2 im Sinne einer Konkretisierung sonstiger Bedenken für die konkrete Fragestellung in der AM-RL § 40b (neu) aufzuführen. Dies erscheint gerade bei der Abgabe von hochkomplexen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel) in Apotheken richtig.

Es ist für die Sicherheit der Versicherten wichtig, dass Apotheken die individuelle Situation von Patientinnen und Patienten (bekannte Nebenwirkungen, Allergien, Unverträglichkeiten, Handhabungsproblematiken bei Applikationshilfen etc.) bei der Abgabe von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen

gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel) sachgerecht berücksichtigen können.

Pro Generika / AG Pro Biosimilars

Dem Absatz ist grundsätzlich zuzustimmen. Bezüglich der pharmazeutischen Bedenken, die gegen einen Austausch sprechen können, würde in Analogie zum referenzierten § 40 Absatz 3 Satz 2 AM-RL ein direkter Verweis auf § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung die Lesbarkeit verbessern.

Zu betonen ist an dieser Stelle allerdings, dass die pharmazeutischen Bedenken nicht in einer Übertragung von originär ärztlichen Verpflichtungen auf die Apothekerschaft münden darf, wie es aus den tragenden Gründen hervorgeht. Die dort verlangte „Berücksichtigung der konkreten Therapiesituation“ kann durch den Apotheker nicht hinreichend erbracht werden, da ihm die hierfür notwendigen Informationen nicht vorliegen.

VZA

Die Regelung in Absatz 5 ist angesichts des Nullretaxationsgebahrens einiger Krankenkassen für die Apotheken in der Praxis nicht umsetzbar.

Der G-BA muss zur Kenntnis nehmen, dass es die Krankenkassen häufig nicht akzeptieren werden, wenn die Apotheke patientenindividuelle Gründe wie aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien des Versicherten oder eine „instabile Therapiesituation“ oder „Zweifel, dass der oder die Versicherte die Anwendung richtig durchführen kann“ anführen werden. Gleiches gilt für die Beurteilung, ob der Patient Schmerzen aufgrund größerer Injektionsvolumina hatte etc.

Hier fragt es sich, wie es der Apotheke gelingen soll, solche Gründe retaxationssicher anzubringen. Wir gehen davon aus, dass den Apotheken in solchen Fällen nichts Anderes übrigbleibt, als den behandelnden Arzt um das Setzen eines Aut-idem-Kreuzes im Interesse seines Patienten zu bitten.

AkdÄ

Die AkdÄ begrüßt diesen expliziten Hinweis, dass Apotheken bei patientenindividuellen Aspekten bzw. Konstellationen auch bei Biologika sonstige Bedenken nach § 40 Absatz 3 Satz 2 geltend machen können, um patientenindividuelle Aspekte zu würdigen, indem sie von der Substitution absehen.

DRFZ

Über diesen Aspekt hinaus wird die Arzneimittelsicherheit dadurch beeinträchtigt, dass der die Substanz aushändigende Apotheker die medizinische Historie des Patienten nicht kennt. Die o. g. Substanzen werden bei verschiedenen chronisch inflammatorischen Erkrankungen verordnet. Dem Verordnenden müssen außer der genauen Diagnose auch Informationen zu spezifischen Komorbiditäten vorliegen, um eine zielgerichtete Therapie durchführen zu können. Selbst wenn sich die Substanzen in ihrem Wirkstoff gleichen, kann die Trägersubstanz unterschiedliche (unerwünschte) Wirkungen hervorrufen. Z. B. würde man einem Patienten mit einer begleitenden Hauterkrankung keine Substanz verordnen wollen, die mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einen (transienten) Hautausschlag hervorruft.

3.6 Weitere Einwände

3.6.1 Mangelnde Umsetzung bzw. Überschreitung des gesetzlichen Regelungsauftrags

Hexal

In Folge des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung wurde dem G-BA im § 129 Abs. 1a SGB V der Auftrag erteilt, Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Biosimilars unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen

Vergleichbarkeit zu definieren. Der Prozess sieht vor, zunächst Hinweise für die ärztliche Verordnung zur „Austauschbarkeit“ von Biosimilars und in einem nachgelagerten Schritt ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch die Apotheke vorzugeben. Hintergrund ist die Förderung der Verordnung und der Abgabe von Biosimilars [21]. Mit Beschluss des § 40a AM-RL im Jahr 2020 ist der G-BA vermeintlich seiner Pflicht nachgekommen, Hinweise zur wirtschaftlichen ärztlichen Verordnung zu definieren.

Bereits in diesem Zusammenhang ist der G-BA jedoch seinem gesetzlichen Regelungsauftrag nicht gerecht geworden, „Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel“ „unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit“ zu bestimmen. Denn tatsächlich beschränkt sich die Regelung des § 40a AM-RL sowie die im Anschluss 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. Im Wesentlichen beschränkt sich die Regelung auf das Aufgreifkriterium der bezugnehmenden Zulassung. Damit bleiben nicht nur die Besonderheiten biotechnologisch hergestellter Arzneimittel unberücksichtigt. 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.

Auch mit dem vorliegenden Entwurf des G-BA zur Einfügung eines § 40b – Austausch von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln durch Apotheken – wird der G-BA seinem Regelungsauftrag letztlich nicht gerecht, auch wenn einzelne Positionen die Thematik in differenzierterer Weise behandeln als andere.

Letztlich liegt auch dem vorliegenden Entwurf des § 40b AM-RL die pauschale Auffassung zugrunde, Referenzprodukte und darauf in der Zulassung bezugnehmende biotechnologisch hergestellte Arzneimittel seien grundsätzlich untereinander austauschbar. Nur so ist zu erklären, dass einziges „festes“ produktbezogenes Kriterium für die Austauschbarkeit die auf das Referenzprodukt bezugnehmende Zulassung der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel und das Vorliegen mindestens einer gemeinsamen Indikation sein sollen (auf Unterschiede der vorgestellten Positionen wird unten näher eingegangen).

Dabei spricht die Gesetzesbegründung zum GSAV eindeutig dafür, dass der Gesetzgeber keine grundsätzliche Austauschbarkeit von Referenzarzneimitteln und bezugnehmend zugelassenen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln gewollt hat: Als Voraussetzung für einen aut-idem Austausch eines Biosimilars wird in der Gesetzesbegründung zum GSAV die Feststellung der Austauschbarkeit für das betreffende Arzneimittel [Hervorhebung durch die Verf.] durch den G-BA in seinen Richtlinien genannt [21]. Einen pauschalisierenden Ansatz hatte der Gesetzgeber offensichtlich nicht im Sinn.

Gerade hinsichtlich des Austauschs auf Apothekenebene sah der Gesetzgeber die Notwendigkeit einer spezifischen Prüfung und Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit der jeweils auszutauschenden Biosimilars vor. Der aut-idem Austausch auf Apothekenebene ist den Hinweisen zur wirtschaftlichen Verordnung auf Arztelebene um zwei Jahre nachgelagert. Die zeitliche Staffelung in der Umsetzung von Umstellungen bzw. Substitution von Biologika auf den Ebenen Arzt und Apotheke hat einen guten Grund, der ebenfalls in der Gesetzesbegründung festgehalten ist: durch die Vorlaufzeit ist es möglich und auch nötig, „wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars“ zu sammeln und zu bewerten [21]. In diesem Zusammenhang sollte insbesondere auch untersucht werden, inwieweit ein

biologisches Arzneimittel auch ohne kontinuierliche ärztliche Überwachung in der laufenden Therapie gegen ein Biosimilar ausgetauscht werden kann [142].

In den Tragenden Gründen des vorliegenden Beschlusses zum Stellungnahmeverfahren bleibt der G-BA eine Bewertung der von ihm verwerteten wissenschaftlichen Erkenntnisse und eine auch nur grobe Skizzierung der daraus resultierenden Bewertungen und Schlussfolgerungen schuldig. Die Organisationen, denen gemäß § 92 Abs. 3a SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben war, erhalten keinerlei Transparenz hinsichtlich der vom Gesetzgeber verlangten Prüfung und Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von Biosimilars und der Frage, ob bzw. inwieweit eine Überwachung des Produktwechsels durch einen Arzt erforderlich ist. Auch insofern ist der G-BA seinem gesetzlichen Auftrag nicht nachgekommen.

Zudem hat der Gesetzgeber eine weitere Voraussetzung geschaffen, den Regelungsauftrag in diesem Sinne umzusetzen, indem er dem G-BA die Möglichkeit gab, auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesbehörde zu erhalten. Der G-BA hat damit die Möglichkeit, arzneimittelspezifische Informationen und Besonderheiten in seinen Bewertungs- und Entscheidungsprozess mit einfließen zu lassen. Der Anspruch des G-BA sollte unseres Erachtens sein, das Recht zur Einsicht in die Zulassungsunterlagen nicht nur dazu zu verwenden, das jeweilige Referenzprodukt zu identifizieren, sondern auch eine potenzielle Austauschbarkeit – wie im Regelungsauftrag festgehalten – unter Berücksichtigung der therapeutischen Vergleichbarkeit zu definieren.

Während der Gesetzgeber also davon ausgeht, dass ein grundsätzlicher Austausch nicht in Frage kommt, sondern sich nach weiteren Kriterien zu richten hat, regelt der G-BA eine grundsätzliche Austauschbarkeit und dies auch – vollkommen undifferenziert – mit Wirkung für zukünftige Biologika.

[...] Bei nach zukünftigen Patentabläufen neu in den Markt kommenden Biosimilars wird den beteiligten Akteuren durch die generalistische Handhabung der Austauschbarkeit im Entwurf für § 40b AM-RL die Möglichkeit verwehrt, entsprechende Erfahrungen zum Einsatz von Biosimilars auf Arztelebene zu sammeln, bevor diese einer Substitution unterworfen werden. Dies ist jedoch eine wesentliche Voraussetzung dafür, eine fundierte Entscheidung über die Austauschbarkeit von spezifischen Arzneimitteln in der Apotheke treffen zu können. Mit der zweistufigen Regulierung gemäß § 129a Abs. 1a SGB V ist es die ausdrückliche Intention des Gesetzgebers, eine solch bedachte Überführung von biosimilaren Wirkstoffmärkten in die Substitution auf Apothekenebene zu gewährleisten. Diesem Ansinnen wird durch das gewählte Vorgehen des G-BA nicht entsprochen, weswegen an dieser Stelle explizit u. a. eine mehrjährige Übergangsphase insbesondere für Präparate in neuen biosimilaren Wirkstoffmärkten zu fordern ist, bevor diese durch die Substitutionsvorgabe in Apotheken tangiert werden.

Novartis

[...] Abgesehen davon, dass die Wirtschaftlichkeit einer Biologika-Verordnung auch über bestehende Regulierungsmaßnahmen gewährleistet und weitestgehend ausgeschöpft wird, ist vom Gesetzgeber keine generelle Substitution gefordert und es obliegt dem G-BA hier Kriterien zu finden.

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 G-BA der Auftrag erteilt, in seiner AM-RL bis zum 16. August 2022 Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben. Die rechtliche Bedeutung dieser Hinweise liegt darin, dass zeitgleich zum 16. August 2022 ein neuer § 129 Abs. 1 Satz 12

SGB V in Kraft treten wird, der sinngemäß vorsieht, dass die Regelungen zur automatischen Substitution von wirkstoffgleichen Arzneimitteln gemäß § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 und 2, § 129 Satz 2-8 SGB V „entsprechend“ gelten für biologische Arzneimittel, „für die der Gemeinsame Bundesausschuss [...] eine Austauschbarkeit in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel festgestellt hat.“

Dieser gesetzliche Mechanismus zeigt, dass die für Generika geltende automatische Substitution durch Apotheken nicht einfach auf biologische Arzneimittel übertragen werden soll, sondern der Gesetzgeber eine Umkehrung des für Generika geltenden Regel-Ausnahme-Verhältnisses vorsieht:

- Erstens: Während generische Arzneimittel bei Vorliegen bestimmter Austauschkriterien (identische Wirkstärke und Packungsgröße, gleiches Anwendungsgebiet, gleiche oder austauschbare Darreichungsform) grundsätzlich ausgetauscht werden können bzw. müssen, wenn ihr Austausch nicht vom G-BA gemäß § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V ausdrücklich ausgeschlossen wurde (Substitutionserlaubnis mit Verbotsvorbehalt), soll bei Biologika ein Austausch nur dann möglich sein, wenn zuvor der G-BA die Austauschbarkeit eines bestimmten biologischen Referenzarzneimittels durch andere Biologika ausdrücklich festgestellt hat (Substitutionsverbot mit Erlaubnisvorbehalt).
- Zweitens: Für diejenigen biologischen Referenzarzneimittel, deren Austauschbarkeit zuvor vom G-BA positiv festgestellt wurde, sollen im Übrigen die Substitutionsregelungen für Generika nur „entsprechend“ gelten. Das bedeutet rechtsmethodisch, dass die zukünftig in Bezug genommenen gesetzlichen Aut-idem-Regelungen (§ 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1, Sätze 2-7 SGB V) nur insoweit herangezogen werden können, als dies mit den Besonderheiten von biologischen Arzneimitteln sachgerecht und vereinbar ist.

Dieser Ausnahmecharakter des ab dem 16. August 2022 nach § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V geltenden Regimes muss sich daher auch in den Hinweisen des G-BA zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V spürbar niederschlagen. Das bedeutet nicht zuletzt, dass die parlamentsgesetzlichen Vorgaben vom G-BA – wie bei jedem Ausnahmeregime – eng und strikt am Wortlaut orientiert auszulegen und anzuwenden sind.

ratiopharm

Ein zentrales Prinzip der GKV ist das Qualitätsgebot. Nach § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V müssen alle Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. § 129 Abs. 1a SGB V in der Fassung des GSAV hat ein zeitlich abgestuftes Verfahren für den Austausch von biotechnologischen Arzneimitteln vorgesehen. Zunächst hatte der G-BA Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln nur für die ärztliche Verordnung zu erlassen. Der nächste Schritt zur Austauschbarkeit von biotechnologischen Arzneimitteln durch Apotheken sollte erst 2 Jahre später erfolgen, um wissenschaftliche Erkenntnisse und Erfahrungen aus der Versorgungspraxis zur Austauschbarkeit von Biosimilars gewinnen und bewerten zu können (BT-Drs. 19/8753, S. 63). Aus den zur Anhörung gestellten Unterlagen ergeben sich jedoch keine Ausführungen zu dem bisherigen Erkenntnisgewinn. Es fehlt daher eine ausreichende Sicherheit, ob der Apothekenaustausch unter qualitativen Gesichtspunkten sinnvoll ist. Diese Bedenken werden auch dadurch verschärft, dass nach § 40b Abs. 3 des Entwurfs der Austausch mit allen in der Anlage VIIa bereits aufgeführten biotechnologischen Arzneimitteln erfolgen soll. Es ist also nicht vorgesehen, dass der G-BA einzelfallbezogen prüft, ob für den konkreten Wirkstoff eine Apothekensubstitution eröffnet werden sollte oder nicht.

Viatrix

In der Gesetzesbegründung wird dargelegt, dass jedoch „keine automatische Austauschbarkeit“ geregelt wird. Voraussetzung für einen aut-idem-Austausch eines Biosimilars ist vielmehr eine vorherige Feststellung der Austauschbarkeit durch den G-BA in seinen Richtlinien für die ärztliche Verordnung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6. Zudem wird für das Inkrafttreten des aut-idem-Austauschs auf Apothekenebene eine Vorlaufzeit von 3 Jahren vorgesehen. „In diesem Zeitraum kann ein Austausch auf der Grundlage der Hinweise des G-BA nur auf Arzteebene unter der Verantwortung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes erfolgen und es sollen wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars gesammelt und bewertet werden.“ [21]

Insofern steht dem G-BA zwar kein Ermessensspielraum zu, „ob“ er diese Regelung umsetzt. Allerdings hat der G-BA bei der Umsetzung des Regelungsauftrags die vom Gesetzgeber getroffenen Vorgaben zu beachten. Hieraus ergeben sich Grenzen des Gestaltungsspielraums.

Vor diesem Hintergrund verstößt der Entwurf in der vorliegenden Form in mehrfacher Hinsicht gegen den gesetzlichen Rahmen und die diesem zugrunde liegenden medizinischen Erkenntnisse.

Der Entwurf sieht im Gegensatz zur gesetzlichen Regelung defacto eine automatische Austauschbarkeit für Biologika auf Apothekenebene vor. Die vom Gesetzgeber intendierte medizinisch-pharmazeutisch differenzierte Umsetzung lässt der Entwurf vermissen. Eine vom Gesetzgeber erwartete Sammlung und Bewertung von Erfahrungen aus der Versorgungspraxis liegt nicht vor und ist auch nicht vorgesehen.

ABDA

In den darüber hinausreichenden, spezifischen Festlegungen zur Regelung der Information und Beratung in Apotheken erkennen wir eine Überschreitung des gesetzgeberischen Auftrags an den G-BA. Der Maßgabe des GSAV folgend, sind vom G-BA allein wirkstoffspezifische Hinweise zur Austauschbarkeit zu geben. Aussagen zu von den Apotheken bei der substitutionsbedingten Abgabe von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln zu erbringenden Zusatzleistungen überschreiten die durch den Gesetzgeber übertragene Kompetenz des G-BA und werden von der ABDA strikt abgelehnt.

Der guten Ordnung halber weisen wir schon hier darauf hin, dass etwaige Zusatzleistungen keinesfalls ohne entsprechende zusätzliche Entgeltung erbracht werden könnten.

BAH

Der Richtlinienentwurf ist in seiner Gesamtheit abzulehnen, da er einerseits nicht nur den gesetzlichen Auftrag, Hinweise an die Apotheken zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben, nicht erfüllt, sondern auch über diesen Auftrag hinaus weitere Regelungen anstrebt, die über die Regelungskompetenz des G-BA hinaus gehen.

[...] Der zur Stellungnahme gestellte Richtlinienentwurf erfüllt auch im Zusammenhang mit den bereits getroffenen Beschlüssen zur AM-RL § 40a und zur Anlage VIIa den gesetzlichen Auftrag nach § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V, Hinweise an die Apotheken zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln zu geben, nicht, da sie nicht die Intention des Gesetzgebers, die automatische Substitution von ebendiesen durch die Apotheken zu ermöglichen, umsetzt. Hierzu bedarf es, wie oben ausgeführt, zum einen weitere, durch den Gesetzgeber zu schaffende grundsätzliche Leitplanken (Begriffsdefinitionen, Beauftragung, Vergütung, Haftung, Pharmakovigilanz), in der Folge weitere in der Versorgung vorab zu installierende Systeme in Bezug auf Datentransfer (z. B. Chargendokumentation, Rückmeldung an den oder die Verordner/in), Information und Abrechnung, und zum anderen die Verankerung und Berücksichtigung von den für die Beurteilung der Austauschbarkeit wichtigen Informationen (z. B. zusätzliche Verordnung von Applikationshilfen (Hilfsmittel), unterschiedliches Applikationssystem, Freisetzungsraten, Ergebnisse Bioäquivalenzstudien) in

der AM-RL, insbesondere aus den Zulassungsunterlagen, die dem G-BA mit Beauftragung durch den Gesetzgeber zugänglich gemacht worden sind.

vfa

Im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wird festgehalten, dass § 129 Absatz 1 Satz 12 des SGB V folgende Ergänzung zu erhalten hat: „Die Regelungen für preisgünstige Arzneimittel nach Satz 1 Nummer 1 und den Sätzen 2 bis 7 gelten entsprechend für im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, für die der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 eine Austauschbarkeit in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel festgestellt hat.“ Die GSAV-Gesetzesbegründung spezifiziert folgendermaßen: „... Dennoch können diese [scil. die Biosimilars] in vielen Fällen an Stelle des Originalpräparates abgegeben oder angewendet werden. Es wird jedoch keine automatische Austauschbarkeit geregelt. Voraussetzung für einen aut-idem-Austausch eines Biosimilars ist vielmehr eine vorherige Feststellung der Austauschbarkeit durch den G-BA in seinen Richtlinien für die ärztliche Verordnung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6.“ (BT-Drucks. 19/8753, S. 63).

Eine produktbezogene Differenzierung ist im nunmehr vorliegenden Beschlusstext an keiner Stelle zu finden. Auch ist fraglich, ob innerhalb der vergangenen drei Jahre tatsächlich weitere wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen wurden (wie in der GSAV-Begründung vorgesehen), die dem G-BA nunmehr hätten ermöglichen können, wirkstoffbezogen die Risiken einer automatischen Substitution durch die Apotheker:innen belastbar abzuschätzen. Die automatische Substitution in der Apotheke entspricht somit nicht den Vorgaben des GSAV und seiner Gesetzesbegründung.

VZA

Die vorgeschlagenen Regelungen in dem Beschlussentwurf werden juristisch vor dem Hintergrund der bestehenden gesetzlichen Regelungen für Biologika als Fertigarzneimittel und für Biologika in parenteralen Zubereitungen bewertet. Das Ergebnis zeigt, dass sich der G-BA nicht in dem ihm vorgegebenen Rahmen bewegt bzw. seinen eigentlichen Auftrag nicht adäquat umsetzt. [...]

Des Weiteren ist deutlich, dass nur bei verbindlicher Feststellung des G-BA überhaupt nur eine Austauschmöglichkeit in der Apotheke eröffnet wird (Wortlaut des Satzes 12 „*Die Regelungen gelten für biologische Arzneimittel, für die der Gemeinsame Bundesausschuss festgestellt hat.*“). Ohne verbindliche Feststellung des G-BA gibt es von Vornherein keine Austauschmöglichkeit für die Apotheke.

3.6.2 Substitution in Apotheken bei Biopharmazeutika kein adäquates Mittel

AbbVie

Das Vertrauensverhältnis zwischen Patient und behandelndem Arzt ist mitentscheidend für den Therapieerfolg. Ärzte müssen den Patienten die Therapie ausführlich erläutern und deren Anwendung – teilweise mit unterschiedlichen Applikationshilfen – erklären. Dies muss in einem vertrauensvollen Verhältnis und geschützten Raum stattfinden. Inwiefern Patienten durch die automatische Substitution des für sie bestimmten Biologika in der Apotheke verunsichert werden, muss näher untersucht werden, um eine Gefährdung der Adhärenz zu verhindern. Dies gilt sowohl für neue als auch für therapieerfahrene Biologika-Patienten. Ebenfalls muss dabei berücksichtigt werden, welche Auswirkungen fehlende oder unzureichende Informationen beim Austausch in der Apotheke haben können.

Im deutschen Gesundheitssystem trägt allein der Arzt die Therapieverantwortung und Verordnungsentscheidung [143]. Ihm obliegt es, den Patienten eine angemessene und

143 Dieners, P. / Reese, U. (2010): Handbuch des Pharmarechts, Grundlagen und Praxis, § 17 Rn. 272 ff.

wirtschaftliche Behandlung zu verordnen. Dabei haftet der Arzt für den Eingriff in die körperliche Integrität des Patienten.

Bei komplexen Therapien dürfen verordnete Arzneimittel nicht ohne das Wissen des Arztes durch die Apotheke ausgetauscht werden. Ein Wechsel des Arzneimittels gefährdet den Therapieerfolg und unterläuft die ärztliche Therapiefreiheit.

[...] Neben medizinischen und sicherheitsrelevanten Aspekten müssen aber auch ethische Aspekte in die Beurteilung der automatischen Substitution einfließen. Grundsätzlich kann in allen Therapiegebieten ein Wirkverlust eklatante Folgen für den Patienten haben; dies gilt für alle Patienten und für Mortalität wie Morbidität gleichermaßen. So lasten beispielsweise auf chronisch-kranken Patienten erhebliche physische und psychische Bürden. Teilweise benötigen sie mehrere Jahre, bis sie sicher auf eine Arzneimitteltherapie eingestellt und die jeweiligen Therapieziele – wie etwa Remission – erreichen können. Dieser Zustand darf nicht aus rein wirtschaftlichen Gesichtspunkten gefährdet werden.

[...] Es bedarf einer wissenschaftlichen Risikobewertung durch den G-BA, welche direkten und indirekten Kosten im Gesundheitssystem entstehen würden, sollte es zu Nocebo-Effekten, Therapieadhärenzverlust oder weiteren negativen Folgen durch die automatische Substitution kommen. Es müssen dabei nicht nur irreversible Gesundheitsschäden betrachtet werden, die zwangsläufig bei zahlreichen Anwendungsgebieten zu erwarten wären, sondern auch die indirekten Folgen wie psychische Belastung der Patienten, Arbeitsausfälle (körperlich & psychisch bedingt) oder Folgebehandlungen bei Wirkverlust.

[...] Ein Austausch von Biologika in der Apotheke ist grundsätzlich abzulehnen, da er nur durch einen Arzt ausgeführt werden sollte.

Biogen

Für die Arzneimitteltherapie- und Versorgungssicherheit, insbesondere in dem sensiblen Therapieumfeld schwerwiegender chronischer Erkrankungen, ist die zentrale Rolle der Ärzte essenziell. Sie müssen gemeinsam mit ihren Patienten die Therapie und die Device-Anwendung auswählen, erläutern und überwachen. Für eine erfolgreiche Behandlung müssen Ärzte ihre Therapiefreiheit und -hoheit behalten. Eine automatische Substitution in der Apotheke ist in diesem Zusammenhang weder erforderlich noch förderlich [144].

Das Patientenrechtegesetz schreibt vor, dass alle medizinisch vertretbaren Behandlungsoptionen unter Einbeziehung der bestverfügbaren medizinischen Evidenz sowie der Patientenpräferenzen zwischen Arzt und Patient gegeneinander abgewogen werden müssen, um eine gemeinsame Entscheidung zu treffen [145]. Dafür ist die Methode des „Shared Decision Making“ (SDM) der Goldstandard [146]. Als Modell für eine flächendeckende Etablierung von SDM förderte der Innovationsfonds des G-BA das Programm SHARE TO CARE (S2C) mit rund 14 Millionen Euro im Zeitraum 2017 bis 2021. Damit soll SDM in allen Fachabteilungen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) am Campus Kiel implementiert werden [147]. Prof. Dr. Jens Scholz, Vorstandsvorsitzender des UKSH, bewertet das SHARE TO CARE-Programm als Erfolg im Sinne einer erhöhten Patientensicherheit und Verbesserung der Behandlungsqualität. Im Bundesland Bremen ist eine Adaptierung des S2C-Programms samt Abrechenbarkeit über Krankenkassen bereits in die Hausarztzentrierte Versorgung integriert. Hardy Müller, TK-Beauftragter für Patientensicherheit, sieht in SDM

144 BAH, BPI, AG Pro Biosimilars, vfa bio: Fünf gute Gründe gegen die automatische Substitution von Biopharmazeutika. <https://www.vfa-bio.de/vb-de/vb-presse/vb-positionen>

145 Geiger F. et al. (2021): The hospital-wide implementation of shared decision-making— initial findings of the Kiel SHARE TO CARE program. Dtsch Arztebl Int; 118: 225–6.

146 Rummer A. et al. (2016): Patientenrechte: Informierte Entscheidung als patientenrelevanter Endpunkt. Dtsch Arztebl; 113: 322–4.

147 Danner M. et al. (2020): Making Shared Decision Making (SDM) a reality: protocol of a large-scale long-term SDM implementation program at a Northern German University Hospital. BMJ Open; 10: e037575.

große Potentiale zur Vermeidung von Behandlungsfehlern, die durch mangelhafte Kommunikation entstehen. Somit leistet die Verbindung von SDM und Patientensicherheit einen innovativen Ansatz für die Versorgung und soll daher zukünftig besondere Beachtung finden [148]. Eine automatische Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke widerspricht hingegen sowohl SDM als auch der Patientensicherheit. Wir befinden uns hier im Spannungsverhältnis zwischen maximaler Kostensenkung und der Förderung gemeinsamer Entscheidungsfindung bei der Umstellung auf Biosimilars. In der Betreuung chronisch erkrankter Patienten ist in den letzten Jahren in allen rheumatologischen Versorgungsbereichen die partizipative Entscheidungsfindung zunehmend etabliert worden. Beispielhaft seien hier die Umfrageergebnisse von Polyarthritispatienten in VRA-Kliniken genannt: Über 70% der befragten Patienten beschrieben ein gutes partizipatives Arzt-Patienten-Verhältnis im Sinne von SDM [149].

Wir sollten bei dieser gesundheitspolitischen Entscheidung die Präferenzen der Patienten/der Bevölkerung berücksichtigen und uns dafür auch noch einmal das Stimmungsbild zu gesundheitspolitischen Entscheidungsprozessen im Urteil der Bevölkerung vor Augen führen. Die Patientenverbände erzielen die deutlichsten Zustimmungswerte: Mit 84% wünscht sich fast die gesamte Bevölkerung eine sehr oder eher große Rolle dieser Gruppe von Akteuren und 78% der Befragten wünschen einen sehr oder eher großen Einfluss der Ärzte und ihrer Verbände auf die Gesundheitspolitik. Krankenkassen und ihre Verbände kommen hier auf einen Wert von 67% und 60% der Befragten wünschen sich, dass Regierung und Bundestag einen mindestens „eher großen“ Einfluss auf die Gesundheitspolitik nehmen [150].

Auch den Aussagen der Patientenvertretungen sollten in diesem Verfahren Rechnung getragen werden, beispielsweise betonte Dr. Martin Danner, Vorsitzender der Patientenvereinigung BAG-Selbsthilfe, dass es für Patientinnen und Patienten zunächst darauf ankomme, die medizinisch gebotene Therapie zu erhalten. Davon ausgehend sollten sämtliche Beeinträchtigungen der Versorgung von vornherein ausgeschlossen werden. Danner [151]: „Natürlich ist es wichtig, wirtschaftliche Reserven zu heben. Aber den Austausch von Biosimilars sehen wir kritisch, denn: Rabattverträge sind nicht das geeignete Instrument, um Versorgung zu steuern.“

Celltrion

Insgesamt sehen wir eine Förderung der Biosimilars als Hersteller von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln als sinnvoll an. Wir sind der Auffassung, dass die Regelungen im § 40b (neu) der AM-RL in engem Zusammenhang mit § 40a AM-RL stehen. Ein Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch die Apotheken sollte nicht den Rahmen der ärztlichen Entscheidungen zum Austausch von Biosimilars überschreiten, um die Sicherheit und den Therapieerfolg bei den Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Daher ist es für Celltrion entscheidend, dass die Regelungen des § 40a und § 40b (neu) konsistent aufeinander aufgebaut und abgestimmt sind, wobei die ärztliche Therapiefreiheit Vorrang vor dem Austausch durch die Apotheken – aus nicht-medizinischen Gründen – haben muss.

[...] Die Umstellung in der Apotheke sollte nur dann vorgenommen werden, wenn sowohl Patientin/Patient als auch Ärztin/Arzt darüber informiert werden, um die Kontinuität und Sicherheit der Therapie sicherzustellen.

148 Techniker Krankenkasse: Mehr Patientensicherheit durch SDM: Arzt-Patienten-Kommunikation auf Augenhöhe. <https://www.tk.de/presse/themen/medizinische-versorgung/patientensicherheit-durch-sdm-2116028>

149 Lakomek HJ et al. (2021): Qualität in der akutstationären Rheumatologie 2021. Z Rheumatol; 80: 758–70.

150 Böcken J; Braun B; Repschläger U (2013): Gesundheitsmonitor 2012. Gütersloh: Verlag Bertelsmann Stiftung.

151 AG Pro Biosimilars: Einigkeit auf Symposium: Politik soll automatische Substitution überdenken. <https://probiosimilars.de/veranstaltungen/so-war-das-biosimilar-symposium-2022/>

[...] § 40b (neu) stellt insofern eine Ergänzung des § 40a dar und sollte die dort niedergelegten Grundprinzipien nicht konterkarieren.

GlaxoSmithKline

Die Ärzte*innen achten schon zu Beginn einer Therapie mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln auf eine wirtschaftliche Versorgung. In der Regel ist dies, sofern auf dem Markt vorhanden, ein Biosimilar. Auch wenn Biosimilars im Wesentlichen sichere Produkte sind, darf diese Tatsache bis auf Weiteres nicht zu einem mehrfachen Wechsel führen, in dem bei ein und demselben Patienten verschiedene Fertigarzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff zur Anwendung kommen, da im Falle einer auffälligen Nebenwirkung eine fehlende präparatspezifische Zuordnung zu Schwierigkeiten in der Pharmakovigilanz führen kann sowie der gesamte Vorgang mit unnötig erhöhtem Aufwand verbunden ist. Es sind hochkomplexe Arzneimittel, die nicht selten auch bei chronischen Erkrankungen eingesetzt werden. Des Weiteren wirken sich Nocebo-Effekte negativ auf Adhärenz, Nebenwirkungen und die Symptomlinderung während der medikamentösen Behandlung aus. Es liegen Hinweise aus Switch-Studien vor, dass Nocebo-Effekte die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die von Referenzarzneimitteln auf Biosimilars umgestellt werden, in ähnlicher Weise beeinflussen. Deswegen ist es wichtig, diese Effekte zu berücksichtigen und zu versuchen, sie zu minimieren bzw. zu vermeiden. Ein Austausch zwischen Arzt und Patient*innen ist daher ein wichtiger Schritt zur Vermittlung von Vertrauen bei der Umstellung. Sobald ein unterschiedliches Device hinzukommt, sorgt dies bei einem Wechsel zu weiteren Verunsicherungen.

Ärzte*innen sollten deshalb insbesondere bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln ihrer Berufung nachkommen können und die Patient*innen engmaschig begleiten dürfen, um eine ideale Einstellung auf das Produkt zu gewährleisten.

Hexal

Gemäß dem kassenärztlichen Versorgungsauftrag nach § 73 SGB V hat der Arzt die therapeutische Entscheidungshoheit und die damit verbundene Verantwortung, eine angemessene Therapieentscheidung zu treffen. Die Übernahme der Behandlung verpflichtet ihn dem Patienten gegenüber zur Sorgfalt nach den Vorschriften des bürgerlichen Rechts und überträgt ihm damit auch die therapeutische Verantwortung und ggf. Haftung. Im Rahmen eines Therapiewechsels z. B. von einem Referenzarzneimittel zu einem Biosimilar ist dahingehend ein umfassendes patientenindividuelles Aufklärungsgespräch zu führen und zu dokumentieren. In diesem Zusammenhang muss auch auf § 630c Absatz 2 des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) verwiesen werden, welcher den Arzt ausdrücklich dazu verpflichtet, dem Patienten nicht nur zu Beginn der Erkrankung, sondern auch in deren Verlauf die Therapie-Situation zu erläutern. Zudem gibt § 630d Absatz 1 BGB vor, dass *„vor Durchführung einer medizinischen Maßnahme, der Behandelnde verpflichtet ist, die Einwilligung des Patienten einzuholen“*. Die Wirksamkeit der Einwilligung setzt eine vorherige Aufklärung des Patienten voraus. Laut Absatz 1 § 630e BGB ist der Behandelnde zudem verpflichtet, *„den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können“*. Durch eine automatische Substitution auf Apotheken-Ebene wird dieser gesetzliche Anspruch des Patienten und der Nutzen eines ärztlichen Aufklärungsgesprächs regelhaft konterkariert.

So unterstreichen auch die BÄK und die AkdÄ die Wichtigkeit der Patientenaufklärung durch den Arzt, da andernfalls *„sachlich unbegründete Ängste zur Verhinderung der Adhärenz führen und den therapeutischen Erfolg bei den Patienten gefährden“* könnten [8].

Neben den gesetzlichen Verpflichtungen des Arztes, seinen Patienten adäquat über dessen Behandlung aufzuklären, sind sich Ärzte und Fachgesellschaften einig darüber, dass eine

Therapieentscheidung immer unter der Voraussetzung einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen dem Arzt und dem Patienten stattfinden sollte [8,67,37,152].

Dies ist insbesondere im Kontext der Vermeidung von „Nocebo-Effekten“ und der Therapieadhärenz zu begründen.

Sachlich unbegründete negative Effekte, auch „Nocebo-Effekte“ genannt, beschreiben eine negative Reaktion auf die Behandlung, einschließlich neuer oder verschlechterter Symptome und Nebenwirkungen, die nicht auf die pharmakologische Wirkung der Behandlung selbst zurückzuführen sind. Es werden damit die nicht objektiv erklärbaren negativen Effekte bei der Anwendung eines Arzneimittels beschrieben, die durch das vorgegebene Wissen bzw. Nichtwissen und negativen Erwartungen des Patienten über potenziell schädliche Auswirkungen der Therapie entstehen können [153,154]. Neben der Behandlungssituation können auch psychosoziale, neurobiologische, persönlichkeits- bzw. umweltbezogene Faktoren einen Einfluss auf die Therapieadhärenz und somit auf den Behandlungserfolg haben. Ursachen dieses negativen Behandlungseffekts können bspw. negative Erwartungen bezüglich Wirksamkeit oder Verträglichkeit des Biosimilars oder falsche Zuordnung der Symptome sein [114].

Eine Therapieeinstellung bzw. -umstellung sollte im Sinne des "shared decision making", also einer partizipativen Entscheidungsfindung, adäquat mit dem Patienten besprochen werden. So kann der Patient potenzielle Ängste bezüglich einer veränderten Wirksamkeit oder neuer Nebenwirkungen an den Arzt adressieren und hat nicht das Gefühl, bei der Therapieentscheidung nicht mündig eingebunden zu sein [114]. [...] Das Prinzip des „shared decision making“ sollte die Norm für medizinische Therapien sein, um eine positive Haltung des Patienten sicher zu stellen [155]. [...] Sobald ein Patient das Gefühl hat, nicht in die Entscheidung eingebunden zu werden, besteht die Gefahr, dass ein Biosimilar-Switch durch die daraus entstehenden negativen Erwartungen scheitert [156]. Der Patient entwickelt Zweifel über die Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Arzneimittels, da ihm sämtliche Informationen vorenthalten wurden. Diese negativen Erwartungen bzw. unbegründeten Ängste können sowohl zu einem subjektiv wahrgenommenen Wirkverlust als auch zu unerwünschten Nebenwirkungen und somit einem verminderten Wohlergehen des Patienten führen, was wiederum in einer beeinträchtigten Beständigkeit der Therapie münden kann.

[...] Es finden sich in der Literatur zahlreiche Beispiele für „Nocebo-Effekte“ [12,13,14,15,128,157]. So zeigten einige Beobachtungsstudien zur Umstellung vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar, erhöhte Raten an vorzeitigen Therapieabbrüchen im Vergleich zu doppelblinden RCT (randomisierten kontrollierten Studien) (15-30% vs. <10%), welche mit potenziellen „Nocebo-Effekten“ erklärt wurden [12,13,14,15,128]. Die Therapieabbrüche wurden häufig durch einen nicht objektivierbaren Wirkverlust, Verschlimmerung der Symptomatik oder nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen begründet [157]. Diese Hypothese unterstützend, ergab sich eine hohe Rate an Patienten, die nach einer Rückumstellung auf das Referenzarzneimittel erneut erfolgreich behandelt werden konnten [11].

152 Braun J. et al. (2018): Neufassung der Stellungnahme der DGRh zu Biosimilars – Update 2017. Zeitschrift für Rheumatologie, 77(1):81-90.

153 Pouillon, L. et al. (2018): The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars, Expert Review of Clinical Immunology, 14:9, 739-749.

154 Colloca L. et al. (2020): Placebo and Nocebo Effects. N Engl J Med 2020, 382(6):554-561.

155 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2022): Shared decision making.

<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/shared-decision-making>

156 Stigglebout AM et al. (2012): Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. Bmj, 344:e256.

157 Bakalos, G. et al. (2019): Drug Discontinuation in Studies Including a Switch From an Originator to a Biosimilar Monoclonal Antibody: A Systematic Literature Review. Clin Ther; 41(1): 155-173.e13.

Beispielsweise zeigte eine dänische Beobachtungs-Studie (DANBIO-Studie), in der Patienten vom Referenzprodukt Enbrel® auf ein Biosimilar umgestellt wurden, folgende Ergebnisse [110]:

Einerseits war die Krankheitsaktivität in der umgestellten Gruppe drei Monate vor und nach dem Switch stabil, andererseits war die 1-Jahres-Retentionsrate bei den umgestellten Patienten (95% CI: 79% bis 87%) niedriger als die Rate einer historischen Originator-Kohorte (95% CI: 88% bis 92%). Auch wechselte eine Untergruppe der auf das Biosimilar umgestellten Patienten wieder auf das Referenzprodukt zurück. Da bei diesen Patienten keine messbaren Veränderungen wie geschwollene Gelenke oder Änderung des CRP-Werts festgestellt werden konnten, beschrieben die Autoren die Gründe eher von subjektiver als objektiver Natur [110]. Diese subjektiv wahrgenommenen, negativen Effekte sollten generell und ausnahmslos vermieden werden.

Des Weiteren wurde in einer Metaanalyse untersucht, ob das Wissen des Patienten und/oder des Arztes bezüglich der bevorstehenden Umstellung von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar mit einem Anstieg an unerwünschten Nebenwirkungen korreliert. Hierzu wurden die Ergebnisse von Publikationen zur Wirksamkeit und Sicherheit des Switches der Referenzarzneimittel Adalimumab, Etanercept und Infliximab auf ein Biosimilar der jeweiligen INN überprüft. Insgesamt wurden in der Metaanalyse mehr als 30 Studien und über 3000 Patienten analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass die mittleren Abbruchraten in den Open-Label-Studien bei 14,3% lagen, während sie in den doppelblinden Studien bei 6,95% lagen. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 5,6% in Open-Label-Studien gegenüber 3,1% in doppelblinden Studien, was die Hypothese zur Diskussion stellt, ob potenzielle „Nocebo-Effekte“ eine Rolle gespielt haben könnten [12].

Um „Nocebo-Effekte“ zu verhindern bzw. zu minimieren, wird eine fundierte sowie umfangreiche Kommunikation zwischen dem Arzt und dem Patienten als ein entscheidender Faktor gesehen, damit die Komplexität von Biosimilars und deren Präparate-spezifische Handhabung adäquat adressiert werden können [8,11,114].

[...] Eine Biologika-Substitution auf Apotheken-Ebene riskiert die Therapie-Adhärenz zu gefährden, da es als primäre medizinische Vertrauensperson in der Verantwortung des Behandelnden, sprich des Arztes liegt, den Patienten vollumfänglich über die Behandlung und über die Gründe der Umstellung aufzuklären und die Zustimmung einzuholen. Um die bestmögliche Versorgung zu gewährleisten, muss diese partizipative Entscheidungsfindung aufrechterhalten und nachhaltig gefördert werden [135].

Auch die AkdÄ betont in ihrem Leitfaden zum Einsatz von Biosimilars [11], wie wichtig für einen Behandlungserfolg dieser komplexen Therapeutika eine intensive Kommunikation zwischen Arzt und Patienten sowie eine positive Haltung („positive framing“) der Ärzte und infolgedessen der Patienten gegenüber der Therapie ist. So heißt es, den „Nocebo-Effekten“ *„kann am besten durch ausführliche Information und Beratung der Patienten vorgebeugt werden. Dabei empfiehlt es sich, auf ein positives Framing – also auf positive Formulierungen der Informationen – zu achten“*.

[...] Neben den ökonomischen Faktoren bedingt die komplexe Therapiesituation eine engmaschige Betreuung durch den behandelnden Arzt, um die besten Voraussetzungen für einen Therapieerfolg zu schaffen. Dies ist aktuell dadurch gewährleistet, dass Therapieumstellungen auf Basis von gemeinsamen Entscheidungsprozessen zwischen Arzt und Patient erfolgen und auf der nachgelagerten Versorgungsebene in der Apotheke nicht revidiert werden. Mit dem vorliegenden Beschlusstext wird dieses funktionierende System ausgehebelt, ohne damit verbundene Umsetzungsrisiken adäquat zu adressieren.

[...] Ein stabiles Arzt-Patienten-Verhältnis wird durch eine neue, konkurrierende Verantwortungsebene ohne Not gefährdet. Der verordnende Arzt braucht die Sicherheit, dass seine Therapieentscheidung nicht revidiert wird.

[...] Aufgrund des Stellungnahmeverfahrens zum § 40a AM-RL wurde die ärztliche Informationspflicht bei der Umstellung einer Biologika-Therapie explizit mit in die AM-RL aufgenommen. Die adäquate ärztliche Aufklärung und Beratung werden als wesentlicher Bestandteil in der Vermeidung von Nocebo-Effekten und der Stärkung der Therapieadhärenz betont. [...] Alle beratenden Informationen des behandelnden Arztes beziehen sich naturgemäß auf das verordnete Arzneimittel. Informationen zu produktspezifischen Eigenschaften des Arzneimittels gelten mitunter nicht mehr vollumfänglich, sobald das Arzneimittel in der Apotheke ausgetauscht wurde. Dies kann den Patienten im weiteren Therapieverlauf verunsichern und beeinträchtigen. Zudem verwendet der behandelnde Arzt Ressourcen für eine ärztliche Leistung, die im Nachgang durch die automatische Substitution in der Apotheke konterkariert wird. Dies ist auch von einer ökonomischen Perspektive her ineffizient.

Lilly

Biopharmazeutika kommen in der Regel in hochkomplexen Krankheitssituationen, wie häufig bei schweren chronischen Erkrankungen zum Einsatz. Eine enge ärztliche Betreuung des therapiebedürftigen Patienten ist daher für den Therapieerfolg essenziell. Ein unnötiger Therapiewechsel infolge der automatischen Substitution in der Apotheke, insbesondere da der Austausch außerhalb des gewohnten Arzt-Patienten-Verhältnisses stattfindet, beeinflusst die Therapieadhärenz des Patienten vielmehr negativ. Der Wechsel eines dem Patienten bereits bekannten und gut eingestellten Produktes kann Verunsicherungen bei diesem verursachen und trägt in keiner Weise zur Reduzierung eines Nocebo-Effekts bei, sondern stellt vielmehr eine zusätzliche Belastung für den Patienten in der bestehenden Krankheitssituation dar.

[...] Die Therapiehoheit des Arztes ist ein wesentliches Element in der Ausübung und Verantwortlichkeit seiner ärztlichen Tätigkeit und sollte einzig und allein bei diesen verankert sein. Die Therapieentscheidung des Arztes sollte immer primär auf medizinischen Gründen beruhen. Erst sekundär sollten administrative und wirtschaftliche Aspekte in die Entscheidung für oder gegen eine gewisse Therapie einbezogen werden. Insbesondere infolge einer automatischen Umstellung eines gut eingestellten Patienten von einem Biopharmazeutikum auf ein biologisches Arzneimittel ohne vorliegende medizinische Gründe wird die Fokussierung vielmehr auf die Wirtschaftlichkeit gelegt und verlagert die beim Arzt allein verankerte Verantwortlichkeit der Therapieauswahl weitreichend auf Apotheken und dessen Fachpersonal, denen patientenindividuelle und erkrankungsspezifische Aspekte in der Regel unbekannt sind.

[...] Ein Therapiewechsel ohne medizinische Begründung sowie ohne die Berücksichtigung von krankheitsspezifischen und patientenindividuellen Aspekten in den zumeist schwerwiegenden Krankheitssituationen führt nicht nur hin zu einer allein ökonomisch basierten Steuerung der Verordnungen, sondern stellt einen erheblichen Eingriff in die Therapieauswahl des Arztes dar. Dies verschiebt die Verantwortung zum Austausch und zur Gewährleistung einer ordnungsgemäßen Anwendung durch die Patienten auf das Fachpersonal in den Apotheken, die ohnehin bereits aufgrund fehlender personeller Kapazitäten belastet sind. Die Abstimmung zwischen Arzt und Patienten ist insgesamt als essenziell für den Therapieerfolg anzusehen.

[...] Bei der Ersteinstellung eines Patienten auf eine neue Therapie können dem behandelnden Arzt vereinzelt patientenindividuelle und bzw. oder erkrankungsspezifische Aspekte, die eine Berechtigung zum Ausschluss der Substitution über ein „aut idem“-Kreuz darstellen, unbekannt sein und sich erst im späteren Verlauf der Therapie ergeben. Dadurch kann sich eine aus ärztlicher Sicht patientenindividuelle Gefährdung des Therapieerfolgs durch eine

Ersetzung des Arzneimittels in der Apotheke erst nach der Ersteinstellung ergeben, wodurch der Patient im Folgenden von einem eigentlich verzichtbaren Therapiewechsel betroffen ist. Dies stellt aus der Sicht von Lilly eine unnötige Gefährdung der Therapieadhärenz und letztlich der Patientensicherheit dar. Das zusätzliche Eingreifen der Apotheke in die Therapie eines Patienten kann im Allgemeinen einen Nocebo-Effekt hervorrufen und damit das therapeutische Ziel gefährden. Dieser Effekt kann im Verlauf der Therapie noch verstärkt werden, wenn die folgende Verschreibung durch ein weiteres Biosimilar ausgetauscht wird.

Novartis

Novartis sieht durch die vom Gesetzgeber vorgegebene Einführung der automatischen Substitution von Biologika in Apotheken grundsätzlich keinen Vorteil in der Patientenversorgung. Vielmehr konterkariert der geplante § 40b zur AM-RL und seine implizite Referenz zur Anlage VIIa die Vorgaben der ärztlichen Aufklärung und Verordnung nach § 40a und die vom Gesetzgeber gewünschte Erhöhung der Patientensicherheit nach dem GSAV und impliziert eine riskante Vergleichbarkeit des Austausches wie bei Generika.

Novo Nordisk

Bei Biopharmazeutika, die i. d. R. in komplexen Krankheitssituationen wie in den Novo Nordisk betreffenden Indikationen zum Einsatz kommen, ist es sachgerecht, die Therapieentscheidung einzig und allein bei Ärzt:innen zu verankern (und nicht etwa nachgelagert bei Apotheken). Ärzt:innen sollten die Therapieentscheidung in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz auf Basis medizinischer Überlegungen treffen – unter Einbeziehung der patientenindividuellen Perspektive, Beachtung der Wirtschaftlichkeit und mit entsprechender produktgenauer Dokumentation. Ein patientenindividueller Austausch in Apotheken ist nicht möglich, da Apotheken weder die Anamnese noch Diagnose der Patient:innen kennen.

[...] Da Biopharmazeutika immer injizierbare und als solche keine chemisch-synthetischen Arzneimittel sind, sind Biosimilars nicht mit Generika gleichzusetzen. Instrumente, die den Biopharmazeutika-Markt regeln sollen, können deshalb nicht einfach eins-zu-eins vom Generika-Bereich übernommen werden.

[...] Therapiewechsel aus rein wirtschaftlichen Gründen durch Apotheken können Patient:innen hingegen massiv verunsichern, die Therapieadhärenz sowie den Therapieerfolg beeinträchtigen und bei Falsch-Anwendung sogar zu lebensbedrohlichen arzneimittelsicherheitsrelevanten Risiken führen. Therapiewechsel dieser Art durch online-Apotheken, deren Nutzung in Folge des e-Rezeptes vss. in den nächsten Jahren weiter zunehmen wird, steigern dieses Risiko noch einmal, da hier keine ausreichenden Möglichkeiten der adäquaten Schulung der Handhabung von Injektionsgeräten gegeben sind. Novo Nordisk warnt deshalb nachdrücklich davor, Therapiewechsel aus wirtschaftlichen Gründen im hochsensiblen Biopharmazeutika-Bereich durch Apotheken zu erlauben bzw. zu forcieren.

STADApHarm

Der beste Schutz vor einem „Aufklärungsschaden“ ist daher der kontinuierliche ärztliche Beistand, die vertrauensvolle Beziehung zwischen Arzt und Patient, welches eine essenzielle medizinische Aufgabe der Ärztin oder des Arztes ist [130]. Das Vertrauen, das der Patient bis zu diesem Zeitpunkt bezüglich der Therapie aufgebaut hat, könnte bei darauffolgender Substitution in der Apotheke zerbrechen.

Daher sprechen wir uns bezüglich Auswahl des Biosimilars für eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient aus und nicht für eine automatische Substitution in den Apotheken.

Viatris

Am Beispiel der aktuellen S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zur Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten wird

deutlich, dass das erste übergeordnete Therapieprinzip eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Behandler und Patient ist [17]. Somit sind Änderungen der Behandlung ohne das Einverständnis des Patienten nach dieser Leitlinie nicht vorgesehen. Hintergrund dieser Empfehlung ist die Erfahrung, dass nur im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung eine adäquate Therapieadhärenz erreicht werden kann, welche wesentlich für das Erreichen des Therapieerfolges ist.

Ähnliche Aussagen finden sich ebenfalls in Statements der European League Against Rheumatism (EULAR), welche explizit auf den Einsatz von biosimilaren Biologika (bsDMARD) bei der Behandlung von entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen eingehen [67].

Ein weiterer wesentlicher Aspekt dieser Empfehlungen ist, dass kein Wechsel ohne vorherige Aufklärung des Patienten und ohne Einbeziehung des behandelnden Arztes erfolgen sollte [152]. Weiterhin wird in diesen Leitlinien empfohlen, dass aufgrund der geringeren Erfahrungswerte ein gehäufter Wechsel von bsDMARD bzw. Originalpräparaten wissenschaftlich im Rahmen von Kohortenstudien und/oder Patientenregistern begleitet werden sollte [152]. Solche Studien werden durch qualifiziertes Fachpersonal mit entsprechender Infrastruktur durchgeführt und dokumentiert. Aktuell liegt die erwartete Sammlung und Bewertung von Erfahrungen aus der Versorgungspraxis (noch) nicht vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erläutert zwar, dass die Entscheidung darüber, ob ein Austausch oder eine Substitution des Referenzarzneimittels mit dem Biosimilar erlaubt ist, auf nationaler Ebene getroffen wird. Dennoch lässt die EMA eine Präferenz für den Wechsel auf Basis einer individuellen Entscheidung des Arztes erkennen [34]: „Eine Entscheidung über den Wechsel sollte der verschreibende Arzt im Gespräch mit dem Patienten und unter Berücksichtigung aller in dem Land geltenden Richtlinien in Bezug auf die Verschreibung und Anwendung von biologischen Arzneimitteln treffen.“

Wir folgern daraus, dass die Therapieentscheidung und -umstellung vom Arzt ausgehen muss und nicht auf Apothekenebene geregelt werden sollte.

ABDA / AMK

Grundsätzlich hielten wir eine Austauschbarkeit von Biosimilars nach Festlegung durch den G-BA in den Apotheken für möglich. Da jedoch die vorgenannten kritischen Aspekte in dem vorliegenden Richtlinienentwurf aus unserer Sicht nicht ausreichend gewürdigt werden, sehen wir uns inzwischen zu einer Ablehnung der Austauschverpflichtung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nach Festlegung durch den G-BA in den Apotheken veranlasst.

Die vom Gesetzgeber vorgesehene Änderung vom bislang geltenden Austauschverbot von Biosimilars hin zu einer grundsätzlichen Austauschverpflichtung in Apotheken, geht mit einem deutlich über das übliche Maß hinausgehenden Beratungsaufwand einher, der – nach näherer Festlegung im Rahmenvertrag – adäquat vergütet werden muss.

[...] Zusammenfassend lehnt die AMK die Einführung einer Rabattvertrag-gesteuerten „automatischen Substitution“ von Biologika in der öffentlichen Apotheke ab. Die AMK fordert, die im GSAV vorgesehene „automatische Substitution“ ab August 2022 auszusetzen. Die beabsichtigte Hebung von Wirtschaftlichkeitsreserven darf nicht zulasten der Patientensicherheit erfolgen.

BIO Deutschland

Kernpunkte für die Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleich biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel sind die Therapiefreiheit des Arztes und die Patientenaufklärung. Die Wahl der Therapie muss grundsätzlich, aber vor allem bei komplexen chronischen Erkrankungen, in der Hand des Arztes liegen und unter Abwägung von vorrangig medizinischen Gründen von ihm erfolgen. Die Entscheidung für eine Umstellung sollte beim Arzt und seinem Patienten verbleiben. Bei

Bedarf sollten bestimmte Patientengruppen von einer grundlegenden Regelung zur Umstellung aus Gründen der Patientensicherheit ausgeschlossen werden können. Grundsätzlich liegt es beim Arzt, vor jeglicher Umstellung relevante Produkteigenschaften, wie zum Beispiel Zulassung, Darreichungsform, Dosierung, Zusatzstoffe und zu applizierendes Volumen, zu berücksichtigen. Eine Ersetzung dieser Funktion durch die Apotheke ist nicht gerechtfertigt.

Arzt und Patient müssen vorab über die Umstellung sprechen. Der Arzt muss den Patienten aufklären, informieren und seine Zustimmung einholen, insbesondere über die richtige Anwendung spezieller Hilfsmittel („Devices“). Das ist zur Gewährleistung eines (nachhaltigen) Therapieerfolges unerlässlich. Die Patientenaufklärung sollte durch den Arzt erfolgen, der auch die Verantwortung für die Therapie trägt.

BPI

Es muss im Sinne einer optimalen Patientenversorgung darauf geachtet werden, dass die geplanten Regelungen zum automatischen Austausch von Biopharmazeutika in Apotheken die Therapiehoheit des Arztes nicht einseitig zugunsten der Hebung weiterer Wirtschaftlichkeitspotentiale einschränken oder beschneiden. Im Vordergrund müssen Therapiesicherheit und -wirksamkeit 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 (Biosimilar)) gemeinsam treffen, und dass diese therapeutisch begründete Entscheidung nicht durch einen automatischen Austausch in der Apotheke konterkariert wird. Dies ist vor allem bezüglich der Adhärenz und der Nach- und Rückverfolgbarkeit eventueller unerwünschter Arzneimittelwirkungen (uAW) bei diesen hochkomplexen Molekülen wichtig.

[...] Die Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnung auf Arzzebene wurden bereits durch die Einführung von § 40a (neu) in der AM-RL im November 2020 implementiert. Diese Vorgaben werden durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt im direkten Kontakt mit der Patientin oder dem Patienten gewährleistet. Damit wird auch sichergestellt, dass sowohl behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt sowie Patient oder Patientin jederzeit wissen, welches biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel) für die Therapie zum Einsatz kommt.

[...] Ergänzend wird hier betont, dass einer wirtschaftlichen Verordnung (und hier unabhängig davon, ob es sich um ein Original/Referenzprodukt oder ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel handelt) zunächst die Auswahl des für die Therapie des konkreten Patienten oder der konkreten Patientin aus therapeutischer Sicht geeigneten Arzneimittels voranzugehen hat.

vfa

Vor allem aber ist es bei Biopharmazeutika, die i. d. R. in komplexen, oft schweren chronischen Krankheitssituationen zum Einsatz kommen, erforderlich, die Therapieentscheidung bei den Ärzt:innen zu verankern. Ärzt:innen sollten ihre Therapieentscheidung in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz auf Basis medizinischer Überlegungen treffen – unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit, unter Einbeziehung der Patient:innen und mit entsprechender produktgenauer Dokumentation.

Für den Therapieerfolg ist eine engmaschige ärztliche Begleitung erforderlich, auch um Nocebo-Effekte zu vermeiden. Außerdem werden viele dieser Arzneimittel für die Selbstanwendung mithilfe von Applikationshilfen (Devices) entwickelt. Bei einem Produktwechsel kommt es hierbei unweigerlich auch zu einem Wechsel des Devices und damit oft zu Verunsicherungen bei Patient:innen aufgrund der veränderten Anwendung. Für das

Erreichen des Therapieerfolgs und zur Vermeidung von Medikationsfehlern ist die ärztliche Aufklärung von entscheidender Bedeutung. Um einer Abnahme der Therapietreue (Adhärenz) vorzubeugen, sollte jedwede Verunsicherung auf Seiten der Patient:innen entsprechend minimiert werden.

Therapiewechsel aus rein wirtschaftlichen Gründen ohne Beteiligung der behandelnden Ärzt:innen können Patient:innen hingegen massiv verunsichern und die Therapieadhärenz und den Therapieerfolg beeinträchtigen.

[...] Der vfa spricht sich deshalb gegen die geplante automatische Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke aus. Diese zweite Stufe der ergänzenden Steuerung des Biosimilar-Einsatzes nach dem GSAV ist gegenwärtig nicht sinnvoll umsetzbar. Der G-BA sollte daher die bereits bestehenden Austauschregeln in der Apotheke beibehalten und auf die Einfügung des neuen § 40b in der AM-RL verzichten.

In der mündlichen Anhörung wird auf die Besonderheit einer bestehenden Austauschregelung auf Arztelebene bei Biologika hingewiesen, die es für Generika nicht gebe.

AkdÄ

Es ist zu berücksichtigen, dass die vorgelegte Änderung der AM-RL einen weitgehenden Eingriff in die Behandlung mit Biologika darstellt, da sie eine automatische Substitution nach dem Vorbild der Generika implementiert. Dabei geht es nicht mehr um die einfache Umstellung von Patienten von Referenzarzneimitteln auf Biosimilars, um verfügbare Einsparungen für die solidarisch finanzierte GKV zu realisieren. Es wird vielmehr eine rechtliche Basis geschaffen, um auch mehrfache Umstellungen von einem Biosimilar auf ein anderes je nach Rabattverträgen nach § 130a SGB V zu ermöglichen.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

[...] Außerdem könnte es durch die Möglichkeit des Biologika-Austausches auf Apothekenebene, zu einer weiteren möglichen Fehlsteuerung kommen, da sich durch mögliche Naturalrabatte der Industrie an die Apotheke, zusätzliche schwer zu kalkulierende Einflüsse auch die Mechanismen eines potentiellen Austausches in der Apotheke ergeben könnten.

DGRh

Gegen den einmaligen Austausch eines Medikaments durch ein preisgünstigeres Medikament ist auch im Bereich der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel nichts einzuwenden, dies ist bereits tägliche Praxis. Dieser Austausch kann aber nur durch den behandelnden Arzt erfolgen, da nur er die notwendigen medizinischen Informationen besitzt, um Nutzen und Risiken eines solchen Austausches abzuwägen. Schon allein die Tatsache, dass Apotheker keine Information über die mit dem Medikament zu behandelnde Erkrankung haben und somit im Einzelfall nicht sichergestellt ist, ob das Ersatzpräparat zur Behandlung der Erkrankung zugelassen ist, schließt einen Austausch auf Apothekenebene aus. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass der Apotheker im Gegensatz zum behandelnden Arzt auch keine Informationen zum Patienten selbst hat, bei dem eine Substitution vorgenommen werden soll – dies beinhaltet z. B. frühere Medikamentenanamnese (inkl. vielleicht schon aufgetretener Nocebo-Effekte, bisheriger Adhärenzprobleme) und Merkmale des individuellen Krankheitsverlaufes (z. B. rasches Schubrisiko bei Destabilisierung).

DRFZ

Außerdem unterbleibt bei einer Substitution auf Apothekenebene die Überwachung der Umstellung, in der der Patient in der ersten Zeit, nach Meinung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, engmaschig wie bei einer Neueinstellung zu überwachen ist [158].

158 Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars. Arzneiverordnung in der Praxis.

Eine Verunsicherung der Patienten bzw. Fehler in der Anwendung können so nicht erkannt werden.

[...] Das Arzt-Patienten-Verhältnis ist für den Therapieerfolg bedeutsam und für viele Patienten entscheidend. Abgesehen von den medizinischen Gründen, die gegen eine Substitution sprechen, ist für den Apotheker nicht ersichtlich, welche Patienten eine besonders einfühlsame Heranführung an den Therapiewechsel benötigen, um beispielsweise auf neue Applikationsformen vorbereitet zu werden.

Die vom Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) geforderte adäquate Einbeziehung der Patienten ist durch die Apotheken nicht sicherzustellen.

[...] Im Interesse der Patientensicherheit und aus wissenschaftlichen Gründen halten wir es für erforderlich, die Verordnung der Biologika/Biosimilar weiterhin den behandelnden Ärzten zu überlassen. Eine Entscheidung über die automatische Substitution sollte erst nach Vorliegen belastbarer Daten erfolgen.

GKJR

In der ärztlichen Versorgung wird vor Therapiebeginn über die Arzneimitteltherapie aufgeklärt. Hierzu gehören die Erwartungen an die Wirksamkeit des Präparates als auch das Auftreten von Risiken, Nebenwirkungen oder auch Unverträglichkeitsreaktionen. Das ärztliche Gespräch dient zudem der Verminderung von NOCEBO-Effekten.

In die Therapieentscheidung für die biologische Behandlung durch Arzt und Patient fließen nicht nur die Substanzklasse oder das Medikament für sich, sondern auch der Applikationsweg, Applikationsfrequenz und Applikationssystem ein. Dies schließt oft mit ein, dass in dem Aufklärungsgespräch der Patient und die Eltern mit dem Applikationssystem bereits geschult werden. Hierbei zeigt sich bereits, ob eine entsprechende Akzeptanz und auch eine Fähigkeit der Applikation vorhanden sind. Wird durch den Apotheker das Präparat gewechselt, führt dies zu einem erneuten erhöhten Schulungsaufwand und auch zur Verunsicherung des Patienten/der Eltern.

Prof. Dr. Gerd Horneff, Leiter Kinderreumazentrum Sankt Augustin

Die Fachgesellschaft empfiehlt eine sorgfältige Überwachung der Therapie mit Biologika mit initial engeren Intervallen, zumindest monatlich, später dann 3-monatlichen Intervallen.

Dies wurde in den Protokollen zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis der Fachgesellschaft fixiert [159]. Nun ist bei einem häufigeren Wechsel des Präparates auch häufiger eine engere Überwachung erforderlich mit mehreren Nachteilen sowohl für das kranke Kind (seien es häufigere Untersuchungen oder gar Blutuntersuchungen) und häufigeren Terminen, die in der Versorgung mit Terminknappheit kaum zu leisten sind und konsekutiv auch höheren Kosten.

3.6.3 Fehlende Studiendaten zur nicht-ärztlichen Umstellung von Biopharmazeutika

AbbVie

In ganz besonderem Maße ist bei chronisch erkrankten Patienten für den langfristigen Therapieerfolg eine engmaschige ärztliche Begleitung erforderlich, auch um Nocebo-Effekte zu vermeiden. Bei der Umstellung zwischen wirkstoffähnlichen Biologika versteht man unter dem Nocebo-Effekt das Ausbleiben oder die Abschwächung des gewünschten

159 F. Weller-Heinemann, G. Ganser, M. Sailer-Höck, A. Günther, I. Foeldvari, G. Horneff. Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis Arthritis und Rheuma 2017; 37(02): 136-141, DOI: 10.1055/s-0037-1618416.

therapeutischen Effekts – ohne, dass dies medizinisch erklärbar ist. Biologika sind in einem gestuften Therapieschema keine so genannten Erstlinientherapeutika, sondern werden erst nach Versagen diverser Basistherapeutika eingesetzt. Viele Patienten haben einen jahrelangen Weg hinter sich, bis ein Therapieerfolg überhaupt erreicht werden konnte. Nur der behandelnde Arzt kann die für die Substitution relevanten medizinischen Aspekte adäquat berücksichtigen und den Patienten hierüber gründlich informieren und begleiten. Viele Studien zeigen, wie wichtig diese Beratung ist, um Nocebo-Effekte zu verhindern und Therapieabbrüche durch den Patienten aufgrund von subjektiv empfundener Abnahme der Wirksamkeit und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden [153].

Eine ausführliche Recherche nach Evidenz zur Unbedenklichkeit von Biologika-Umstellungen *in Apotheken* kam zu dem Ergebnis, dass zu diesem Untersuchungsgegenstand keine Informationen vorliegen. Studien zu Biologika-Umstellungen beim *Arzt* existieren in großer Anzahl, diese untersuchen allerdings ein komplett anderes Szenario [160]. Ergebnisse aus den letztgenannten Studien dürfen nicht irrtümlicherweise auf den Austausch von Biologika in der Apotheke übertragen werden.

[...] Biosimilars werden als klinisch äquivalent zu den Originatoren betrachtet. Ein einmaliger, vom Arzt durchgeführter Therapiewechsel von Original auf Biosimilars ist zudem inzwischen gut untersucht. Dagegen fehlt jedoch weiterhin Evidenz zur Äquivalenz von Biosimilars untereinander, oder gar für multiple Wechsel zwischen Biosimilars in der Apotheke [102]. Zulassungsbehörden fordern diese Evidenz bislang nicht ein. Folglich gibt es keine gesicherte wissenschaftliche Evidenz, die einen Wechsel zwischen Biosimilars untersuchen. Auch die derzeitigen Empfehlungen der Fachgesellschaften oder Leitlinien weltweit geben keinerlei Empfehlungen dazu. Dies kann vor dem Hintergrund der aktuellen Beschlussvorlage nicht ignoriert werden.

AMGEN

Die gesammelten Erfahrungen mit Biosimilars in der Versorgungspraxis sind für eine Apothekensubstitution noch unzureichend: Für das In-Kraft-Treten der aut-idem-Substitutionsregelung des § 129 Absatz 1 Satz 9 SGB V wurde im GSAV ausdrücklich eine Frist von drei Jahren gesetzt, um wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars sammeln und bewerten zu können [21]. In der aktuellen Auflage des „Leitfaden Biosimilars“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wird darauf verwiesen, dass Studien bisher keine Hinweise lieferten, dass eine ärztlich begleitete Umstellung bzw. mehrfache Umstellung der Patient:innen die Wirksamkeit und die Sicherheit der medikamentösen Therapie mit Biologika beeinträchtigen könnte. Gleichwohl wird auch festgestellt, dass die bisher vorliegenden Studienergebnisse nicht dafür geeignet sind, um die Auswirkungen auf die Patientenadhärenz und den Therapieerfolg zu evaluieren, wenn die Umstellung in der Apotheke – im Sinne einer automatischen Substitution ohne Wissen des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin – erfolgen soll [11]. Aus dieser Perspektive scheint es fraglich, ob zum Umgang mit Biosimilars in der Versorgungspraxis schon ausreichende Erfahrungen/Evidenz gesammelt wurden, die eine Apothekensubstitution rechtfertigen.

[...] Vor der völligen Freigabe der Substitution muss eine solide Datenlage abgewartet werden. Umstellungen sollten deshalb nur ärztlich initiiert und begleitet sowie an eine Dokumentation in entsprechenden Registern gekoppelt werden. So können Langzeitdaten unter anderem zur Verträglichkeit und Immunogenität der einzelnen Biologika in der Praxis erhoben werden. Gleichzeitig würde die aktuelle Evidenzgenerierung mit einer freien Austauschbarkeit von Biosimilars nicht mehr pro Produkt ermöglicht, sondern nur für die gesamte Wirkstoffgruppe.

160 Stavem, K. et al. (2021): Switching from one reference biological to another in stable patients for non-medical reasons: a literature search and brief review.

Dies würde zu einer Nichtumsetzbarkeit von mit Behörden vereinbarten Datensammlungen, wie beispielsweise Phase IV Postmarketing Surveillance/Safety Studien aus Registern, z. B. für das deutsche Psoriasis-Register *PsOBest* (<https://www.psobest.de/>), dem deutschen Register zur Langzeitbeobachtung der Therapie mit Biologika, Biosimilars und Januskinase (JAK)-Inhibitoren RABBIT (<https://biologika-register.de/>) und dem Krankheitsregister RABBIT-SpA (<https://rabbit-spa.de/>) des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) führen.

Biogen

Im GSAV wurde für das Inkrafttreten des Austausches von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken eine Vorlaufzeit von 3 Jahren vorgesehen. In diesem Zeitraum (2019 - 2022) durfte ein Austausch auf der Grundlage der Hinweise des G-BA nur auf Arztelebene unter der Verantwortung des behandelnden Arztes erfolgen und es sollten wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars gesammelt und bewertet werden. Dieser Ansatz, dass wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars gesammelt und bewertet werden sollten, war zu begrüßen. Die Sammlung dieser Erkenntnisse und Erfahrungen hätte systematisch erfolgen und die Ergebnisse öffentlich zugänglich gemacht werden müssen, damit sie Ärzten und Patienten zur Verfügung stehen können. Dies ist nach unserer Kenntnis jedoch nicht erfolgt.

[...] Die bisherigen Studiendaten zur Austauschbarkeit der Biosimilars untereinander (Interchangeability) zeigten, dass der Switch unter ärztlicher Aufsicht durchaus möglich ist und Verträglichkeit und Wirksamkeit ähnlich waren zu den kontinuierlichen Therapieregimen [161]. Da jedoch die automatische Substitution auf die Therapieadhärenz und den -erfolg nicht untersucht wurde, sind Interchangeability Studien für die automatische Substitution nicht als Referenz zulässig.

[...] Wir bitten deshalb den G-BA, bezüglich der Sammlung wissenschaftlicher Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars, vom Gesetzgeber eine verbindliche Regelung im SGB V zu verlangen und diese zunächst zu verankern. Dazu eignen sich Auswertungen der Abrechnungsdaten nach § 300 SGB V der gesetzlichen Krankenversicherung besonders gut, weil sie nicht zusätzlich erhoben werden müssten.

Celltrion

Es gibt umfangreiche und viel beachtete Studien, die eine sichere Umstellung vom Originator auf Celltrion Produkte belegen [162,163,164]. Zudem zeigen Beobachtungsstudien, dass die Umstellung auf Biosimilars mit sehr hohen Abbruchraten verbunden sein kann, so dass eine ärztliche Beratung und Empfehlung unabdingbar erscheinen [157,165], obwohl die Evidenz zu

161 Bruni C et al. (2020): The switch from etanercept originator to SB4: data from a real-life experience on tolerability and persistence on treatment in joint inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskel Dis*, Vol. 12: 1–9. doi: 10.1177/1759720X20964031_

162 Jørgensen, K. et al. (2017): Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*; 389(10086): 2304-2316.

163 Furst D. et al. (2021): Efficacy and safety of switching from reference adalimumab to CT-P17 (100 mg/ml): 52-week randomised study in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*;0:1-11.

164 Yoo DH et al. (2016): A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther.*;18:82.

165 Numan, S. et al. (2018): Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Adv Ther*; 35(9): 1295-1332.

multiplen Umstellungen als begrenzt angesehen werden muss [102,166,167]. Aus diesen Erfahrungen heraus betrachten wir multiple Umstellungen dann als problematisch, wenn die zugelassenen Anwendungsgebiete nicht identisch sind, oder wenn Patienten häufiger umgestellt werden können, ohne dass die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt darüber informiert werden. Entsprechend den Regelungen des § 40a AM-RL sollten folglich Rabattvereinbarungen gefördert werden, die therapeutische Optionen erhalten und die an den zugelassenen Anwendungsgebieten der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel ausgerichtet sind.

Hexal

Es liegen Daten aus diversen Studien zum Biosimilar-Switch vor, die sowohl die Wirksamkeit, Sicherheit als auch Immunogenität des jeweiligen Biosimilars im Rahmen des Switches untersucht haben, jedoch handelt es sich bei diesen Studien meist um randomisierte, klinisch kontrollierte Studien, bei denen die Umstellung ärztlich initiiert und begleitet wurde. Durch den Studienkontext liegt eine besonders intensive und standardisierte Betreuungssituation durch den Prüfarzt vor, die sich unter realen Versorgungsbedingungen möglicherweise anders darstellt. Darüber hinaus wurde explizit nur der Switch vom Referenzprodukt zu dem in der Studie untersuchten spezifischen Biosimilar, nicht aber zwischen verschiedenen Biosimilars eines Referenzprodukts untersucht [98,105,106,107,108,109].

Bei der Beurteilung von Studien zur Umstellung von Patienten auf ein Biosimilar muss grundsätzlich zwischen zwei Studientypen unterschieden werden: auf der einen Seite Studien, die einen ärztlich verordneten Switch analysieren und auf der anderen Seite Studien, in denen Patienten unabhängig von der Vorentscheidung des Arztes auf ein Biosimilar in der Apotheke umgestellt wurden.

Aktuelle Daten aus Umstellungsstudien unter ärztlicher Aufsicht („Switch“) zeigen, dass Biosimilars ohne belegbare Nachteile bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit mit ihrem jeweiligen Referenzprodukt ausgetauscht werden können [98,107,108,109,162]. So konnte beispielsweise in der NOR-SWITCH-Studie gezeigt werden, dass eine ärztlich betreute Umstellung vom Infliximab-Originator Remicade® auf das Biosimilar Remsima® bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ohne Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit vorgenommen werden konnte [162]. Die ADACCESS- bzw. die EGALITY-Studien untersuchten einen mehrfachen Switch bei Patienten von einem Originator-Präparat (Adalimumab bzw. Etanercept) auf ein Biosimilar und *vice versa*. Auch hier zeigten sich durch eine mehrfache Umstellung zwischen Referenzprodukt und Biosimilar keine negativen Effekte bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie [98,109].

Jedoch muss hierbei konstatiert werden, dass all diese Studien nicht geeignet sind, um potenzielle Auswirkungen auf den Therapieerfolg einer aut-idem Substitution auf Apotheken-Ebene vorherzusagen, da die beschriebene Umstellung sowohl in der NOR-SWITCH-, als auch in der EGALITY- und der ADACCESS-Studie stets unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurden und die Patienten eine dementsprechende Aufklärung durch ihren Arzt erhielten und der Umstellung im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zugestimmt haben.

Zur Untersuchung von nicht-ärztlich verordneten Umstellungen gibt es bisher nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen. In der dänischen DANBIO-Studie wurde eine automatische Umstellung des Originators Etanercept auf ein Biosimilar bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen untersucht. Die Krankheitsaktivität in der Switch-Gruppe war drei Monate vor und nach dem Switch stabil, jedoch war die 1-Jahres-Retentionsrate bei den

166 Feagan, B. G. et al. (2020): The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence. *Adv Ther*; 37(11): 4491-4518.

167 Finck B. et al. (2021): Geller, R. B., Walden, P. Letter to the Editor Regarding “The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence”. *Adv Ther*; 38(6): 3483-3486.

umgestellten Patienten niedriger als die Rate einer historischen Referenz-Kohorte des Referenzprodukts (95% CI: 79% bis 87% vs. 88% bis 92%). Da im Laufe des Follow-Ups eine Untergruppe der umgestellten Patienten wieder zurück auf das Referenzprodukt wechselte, ohne dass bei diesen Patienten klinisch messbare Veränderungen festgestellt werden konnten, wurde der Grund des Zurückwechslens auf das Referenzprodukt dem sogenannten „Nocebo-Effekt“ zugeschrieben [110].

Es liegt keine spezifische Studienlage vor, die einen Switch unter ärztlicher Kontrolle oder auch im Sinne einer aut-idem Substitution von einem Biosimilar auf ein weiteres Biosimilar untersucht hat. Daher ist die Unbedenklichkeit einer automatischen Umstellung von einem Biosimilar auf ein alternatives Biosimilar hinsichtlich einer konkreten Studienlage nicht ausreichend belegt.

Ein aktueller systematischer Review von *Tolonen et al.* [168] belegt, dass die aktuelle Forschungsevidenz und Erfahrungslage zur automatischen Substitution von Biologika begrenzt und von geringer bis mäßiger Qualität ist. Die Autoren betrachteten 27 Studien aus Europa, Nordamerika, Australien, Pakistan, Tunesien, Lateinamerika, Kanada und Asien, in denen die Erwartungshaltung von verschiedenen Teilnehmern (verordnenden Ärzten, Apothekern, Patienten und Kostenträgern) zu einem automatischen Biosimilar-Switch untersucht wurden. Nur circa ein Drittel der Studien (8/27) wurde in Ländern durchgeführt, in denen eine automatische Substitution auf Apotheken-Ebene unter bestimmten Voraussetzungen erlaubt war oder die Substitution zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht ausdrücklich verboten war. Es zeigte sich, dass in einem Großteil der Studien (18/27) der Switch mit einer negativen Erwartungshaltung der Teilnehmer einherging [168] und diese Wahrnehmungen den „Nocebo-Effekt“ verstärken könnten. Passend dazu gaben in einer amerikanischen Studie 85% der befragten Patienten zu einem Biosimilar-Switch an, über eine Abnahme der Wirksamkeit des Biosimilars besorgt zu sein. 83% der Befragten befürchteten zudem, dass das Biosimilar zu einem Anstieg der Nebenwirkungen führen würde [169].

Die negative Erwartungshaltung wurde in den meisten Studien des systematischen Reviews durch Meinungsumfragen abgefragt. So gaben beispielsweise in einer landesweiten, kanadischen Perspektiv-Studie, die die Position von Rheumatologen zu Schlüsselbereichen rund um Biosimilar bewertete, die meisten Befragten (88%) an, dass sie sich besorgt oder sehr besorgt fühlen würden, wenn ein Apotheker die Möglichkeit hätte, ein Biosimilar ohne Zustimmung des Arztes durch ein alternatives biologisches Arzneimittel zu ersetzen [170].

Im Review von *Tolonen et al.* wurde beschrieben, dass ein Problem dieser negativen Erwartungshaltung auf ein geringes Wissen der Interessengruppen und ihre vorsichtige Haltung gegenüber Biosimilars zurückzuführen sei. Die sichere und effiziente Umsetzung der automatischen Substitution erfordert laut Autoren dieses Reviews gut durchdachte Prozesse, Pilotstudien und sich entwickelnde Rechtsvorschriften [168].

Laut BÄK und AkdÄ müssen für die Erweiterung der Evidenzbasis bzgl. einer aut-idem Substitution in Apotheken zunächst *„wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilars und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilars gesammelt und bewertet werden. Damit diese Erkenntnisse und Erfahrungen Ärzten und Patienten zur Verfügung stehen können, ist es zwingend erforderlich, dass die Sammlung systematisch erfolgt und die Ergebnisse öffentlich zugänglich gemacht werden“* [8]. Auch die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE e. V.) ist der Meinung, dass Kinder und Jugendliche nicht ohne medizinische Indikation umgestellt werden

168 Tolonen HM et al. (2021): Is There Any Research Evidence Beyond Surveys and Opinion Polls on Automatic Substitution of Biological Medicines? A Systematic Review. *BioDrugs*, 35(5):547-561.

169 Teeple A. et al. (2019): Physician attitudes about non-medical switching to biosimilars: results from an online physician survey in the United States. *Curr Med Res Opin*, 35(4):611-617.

170 Grabowski D. et al. (2015): Attitudes towards subsequent entry biologics/biosimilars: A survey of Canadian rheumatologists. *Clin Rheumatol*, 34(8):1427-1433.

sollten (non-medical switching), da die Daten zur Umstellung auf die derzeit auf dem Markt verfügbaren Biosimilars nicht aussagekräftig sind [171].

Merck

Gemäß den tragenden Gründen zur Verabschiedung des GSAV sollte die vorgesehene 3-jährige Übergangszeitspanne bis zur Einführung der aut-idem Substitution von August 2019 bis August 2022 dazu dienen, weitere wissenschaftliche Erkenntnisse und praktische Erfahrungen über die Austauschbarkeit von Biosimilars zu sammeln. Diese „Lernphase“ wurde durch das verspätete Inkrafttreten der für die ärztliche Verordnungsumstellung maßgeblichen Anlage VIIa zur AM-RL des G-BA zum 1. März 2022 jedoch nicht verwirklicht.

Novartis

Hervorzuheben ist die Rate an Behandlungsabbrüchen, die in praxisnahen Studien im Vergleich zu klinischen Studien auftritt. In einer Metaanalyse identifizierten Querioz et al [172] 30 Beobachtungsstudien über Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) mit Umstellungen vom Originatorpräparat Infliximab auf dessen Biosimilars. Die Abbruchrate nahm über die Zeit zu und betrug 8%, 14% und 21% nach respektive 6, 12 und 24 Monaten. Die Publikation referenziert nicht direkt vergleichbare historische Vergleiche mit sehr heterogener Population, nach denen die jährliche Abbruchrate unter Behandlung mit dem Referenz-Infliximab 7-13% betrug. Die Hauptgründe des Behandlungsabbruchs unter Biosimilarbehandlung waren eine Verschlimmerung der Krankheit (2%) oder ihre Remission (4%), Verlust der Adhärenz (4%), unerwünschte Nebenwirkungen (5%) und fehlende „Response“ (7%). Subjektive Wahrnehmung des Patienten oder Nocebo-Effekte konnten nicht eindeutig bestimmt werden.

Mysler et al [102] referenzieren eine systematische Literaturrecherche offener Beobachtungsstudien von Bakalos et al [157], in der eine Abbruchquote der Medikation von 9,7 - 28,2% über ca. 12 Monate (11 - 15,8 Monate) bei Patienten auftrat, die auf das im wesentlichen gleiche CT-P13-Infliximab aus nicht-medizinischen Gründen umgestellt wurden im Vergleich zum Referenzarzneimittel R-IFX. Diese Abbruchrate sei höher als erwartet (> 10%) basierend auf Erfahrungen aus großen Registerstudien und der NOR-SWITCH Studie. Sie ist ungleich höher als die Rate an Behandlungsabbrüchen von 7,5%, die in der kontrollierten NOR-SWITCH-Studie bei Patienten mit immun-vermittelten Entzündungserkrankungen beobachtet wurde [162]. Hauptsächlich wurden in der Praxis fehlende Therapieerfolge und unerwünschte Ereignisse gemeldet, obwohl subjektive Gründe durch den Patienten einen großen Teil ausmachten und einen Hinweis auf negative Erwartungen und Wahrnehmungen und den sogenannten Nocebo-Effekt bei diesen Umstellungen darstellen können.

Auch auf die Therapieadhärenz hat eine Umstellung Auswirkungen, wie eine größere dänische Beobachtungsstudie mit dem Wirkstoff Etanercept in rheumatoiden Erkrankungen zeigte [110]. Die Retentionsrate der automatisch umgestellten Patienten in der Kohortenstudie war etwas niedriger als im historischen Vergleich mit dem DANBIO-Register und erfolgte eher bei fehlendem Ansprechen der Krankheit. Die Umstellungen und Rückumstellungen hatten keine unterschiedlichen klinischen Charakteristika, sodass eher die subjektive Wahrnehmung der Patienten zur Einstellung der Medikation erfolgte.

Aus diesen und ähnlichen Beobachtungen folgern die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [8]: *„Die Ersteinstellung oder Umstellung auf ein Biosimilar bedürfen neben der Prüfung medizinischer Aspekte auch der ausführlichen ärztlichen Aufklärung des Patienten. Die ausführliche Patienteninformation und -beratung*

171 Urban A. et al. (2020): Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie bezüglich der Verwendung von Biosimilars. *Kinderrheumatologie*, 40: 40-43.

172 Querioz NSF et al. (2020): Discontinuation Rates Following a Switch from a Reference to a Biosimilar Biologic in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Gastroenterol*;57(3):232-43.

durch den Arzt sind wesentliche Voraussetzung für die Verordnung bzw. den Einsatz von Biologika und Biosimilars. Andernfalls könnten sachlich unbegründete Ängste zur Verminderung der Adhärenz der Patienten führen und den therapeutischen Erfolg gefährden.“

Pfizer

Die Anforderungen an die automatische Substitution durch Apotheken müssen deutlich strenger sein als die Kriterien, die der G-BA in § 40a AM-RL sowie der Anlage VIIa für die Umstellung durch Vertragsärzte aufgestellt hat.

[...] Bekanntlich wird aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit eine Substitution durch Apotheken u. a. von der Bundesärztekammer (BÄK), der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) sowie verschiedenen Patientenorganisationen (DCCV e. V., Deutscher Psoriasis Bund e. V., Deutsche Rheuma Liga, DLH) von vornherein abgelehnt. Dies liegt daran, dass aus einer Austauschbarkeit auf Arztelebene, die durch eine therapeutische Gleichwertigkeit begründet wird, keine automatische Substituierbarkeit auf Apothekenebene folgt, zumal in den bisherigen Switch-Studien die Information, Beratung und Umstellung immer durch Ärzte erfolgt ist [8,173]. Auf eine automatische Substitution ohne ärztliche Beteiligung kann diese Evidenz nicht übertragen werden.

ABDA / AMK

Ungeachtet der engen Zulassungskriterien der EMA, ist die Anzahl der Studien zum Austausch von Biosimilars (Häufigkeit, Arzt-induziert, nicht Arzt-induziert) weiterhin sehr niedrig.

[...] Gleichwohl gewinnen Biologika zunehmend an Bedeutung und machen mittlerweile die Hälfte der neu zugelassenen Arzneimittel aus. Zudem haben Biosimilar-Verordnungen bereits einen sehr hohen Anteil erreicht [174]. Die Versorgungspraxis in Deutschland zeigt, dass biosimilare Arzneimittel evidenzbasiert im Versorgungskontext zunehmend als therapeutisch gleichwertig und gegenüber dem Referenzarzneimittel als austauschbar angesehen und eingesetzt werden. Dies ist jedoch keinesfalls mit einer Rabattvertrags-gesteuerten „automatischen Substitution“ auf Apothekenebene gleichzusetzen.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

In prospektiven, populationsbasierten Studien konnte z. B. für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gezeigt werden, dass jeweils etwa 50% der Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patient*innen solche chronisch aktiven Verlaufsformen zeigen, die dann eben einer solchen weitergehenden Therapieeskalation auf Biologika bedürfen (IBSEN-Studie) [175,176]. Bei der Behandlung dieser Verlaufsformen mit höherer Aktivität spielen einerseits immunsuppressive Therapiemaßnahmen, wie Azathioprin oder Methotrexat und andererseits eben auch die Biologika bzw. „small molecules“ eine entscheidende Rolle. Insbesondere die Biologika bilden hier eine wichtige Säule für die Erreichung dieser Therapieziele.

Die durch die Biologika bedingten Therapiekosten sind allerdings nicht unerheblich. Durch die Einführung von Biosimilars hat sich hier aber ein erhebliches Potential für Kosteneinsparungen für die Kostenträger entwickelt. In den Biosimilar-Zulassungsstudien für den EMA-Prozess

173 Deutscher Psoriasis Bund (DPB), Deutsche Rheuma-Liga (DRL), Deutsche Morbus Crohn/Colitis Ulcerosa Vereinigung (DCCV), Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH). Gemeinsames Schreiben Patientenvertretungen (DPB, DRL, CDDV und DLH) zur automatischen Substitution von Biopharmazeutika, März 2022.

174 Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2021. Springer, Berlin, Heidelberg, 2021.

175 Hoivik ML et al. (2012): Patients with Crohn's disease experience reduced general health and vitality in the chronic stage: ten-year results from the IBSEN study. J Crohns Colitis;6(4):441-53.

176 Hoivik ML et al. (2013): Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. Gut.;62(3):368-75.

[177] wurden diese zunächst in einem Bereich der sensitivsten Indikationen, nämlich in der Rheumatologie oder bei Psoriasis im Vergleich zu den Originalprodukten getestet. Die Biosimilars zeigten dabei keinen Unterschied in der Effektivität oder bei den Nebenwirkungen. Später erfolgten auch hierzu entsprechende Untersuchungen bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die ebenso sowohl eine vergleichbare Effektivität als auch Nebenwirkungsprofile zeigten. Die NOR-SWITCH-Studie aus Norwegen legte als erste prospektive Studie bei verschiedenen Indikationen aus der Rheumatologie und bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar, dass ein Austausch der Therapie mit dem Infliximab-Originator in der Phase einer Remission auf einen Infliximab-Biosimilar ohne einen Wirkungsverlust möglich ist. Daraus wurde gefolgert, dass ein Wechsel von dem Infliximab-Originator zu dem Biosimilar auch aus nicht medizinischen Gründen möglich ist [162]. Allerdings wurden in dieser Studie keine multiplen Wechsel durchgeführt und die Wechsel nur auf wenige Substanzen beschränkt.

In der mündlichen Anhörung wird seitens der DDG ausgeführt, dass sich die Erkenntnisse über Wirkung und Nebenwirkung auf ein bis zwei Switches beschränke und über die Zeit damit zu rechnen sei, dass die Unsicherheit in der Prädiktion von Wirkung und Nebenwirkung mit jedem weiteren Switch größer werde. Bei einem eigenen, publizierten Umstellungsversuch von 100 Patienten mit Hidradenitis suppurativa mit Adalimumab-Therapie vom Originator auf ein und dasselbe Biosimilar sei bei 30% der Patienten eine sekundäre Wirkabschwächung oder eine stärkere Nebenwirkung aufgetreten.

DGRh

Die durch Apotheker zu verantwortende Austauschbarkeit würde selten den Austausch des Originators durch das Biosimilar betreffen, da diesen Schritt in den allermeisten Fällen bereits der Rheumatologe vorgenommen hat, sondern in den meisten Fällen den (multiplen) Austausch von Biosimilars untereinander. Aussagekräftige Studien zu einem wiederholten Austausch vom Originator zum Biosimilar und zurück und insbesondere zum häufigen Austausch von Biosimilars untereinander und die Auswirkungen auf Therapieerfolg und Adhärenz existieren – zumindest in der Rheumatologie – bisher noch nicht. Einige solche Studien laufen gegenwärtig in einem noch frühen Stadium, ihr Abschluss ist bis 2022 aber sicher nicht zu erwarten. Des Weiteren gibt es keine head-to-head-Vergleiche zwischen Biosimilars, und diese wird es wohl aus Kostengründen auch nicht geben. Nicht auszuschließen ist schließlich mangels entsprechender Untersuchungen bis jetzt auch, dass die Immunogenität von Substanzen durch multiple Wechsel erhöht wird. Alles in allem ist also die Evidenz für ein solches Vorgehen unzureichend.

DRFZ

Sämtliche Studien zur Therapiewirksamkeit zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit auf eine anhaltende Remission oder geringe Krankheitsaktivität mit jedem Therapiewechsel geringer wird [178] und die patientenberichtete Lebensqualität abnimmt [179]. Für Wechsel innerhalb ähnlicher Substanzen fehlen hierzu noch jegliche Daten. Es ist jedoch anzunehmen, dass besonders bei Substanzen, für die mehrere ähnliche Präparate verfügbar sind, häufigere Wechsel vorgenommen werden. Selbst wenn diese nur alle 2 Jahre stattfinden sollten, würden bei einer lebenslangen chronischen Erkrankung mit der Zeit hohe Werte erreicht werden. Die Umstellung auf immer wieder neue Darreichungsformen könnte vielen Patienten schwerfallen und die Adhärenz senken. Unerwünschte Therapieabbrüche und eine

177 European Medicines Agency (EMA) (2014): Guideline on similar biological medicinal products.

178 Karlsson JA et al. (2008): Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*;47(4):507-13.

179 Gerhold K. et al. (2015): Health-related quality of life in patients with long- standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology (Oxford)*;54(10):1858-66.

Gefährdung des Langzeiterfolges der eingesetzten Biologika/Biosimilars könnten die Folge sein.

Wir bieten an, eine Datenbasis zu schaffen, aufgrund derer die Folgen der automatischen Substitution durch die Apotheken evidenzbasiert abgeschätzt werden können. Unsere Register könnten durch Anwendung und Weiterentwicklung der etablierten Pseudonymisierungsroutinen ertüchtigt werden, die vorhandenen Daten zu ärztlich validierten Diagnosen, zur Therapie und zu unerwünschten Ereignissen mit zusätzlich beim Patienten erhobenen Daten zusammenzuführen. Durch die Integration einer medizinischen Smartphone-App könnte die in den Apotheken abgegebene Medikation z. B. über das Einscannen des Barcodes direkt erfasst werden. Durch eine datenschutzkonforme Verlinkung dieser Datenquellen können Informationen zu den verschiedenen Therapien, deren unmittelbare Nebenwirkungen (Rötungen, Hautausschlag, Juckreiz – wie stark, wie lange etc.), dem Umgang mit verschiedenen Darreichungsformen und den fehlenden bzw. für die Patienten notwendigen Informationen zu einem sicheren und vertrauten Umgang mit den Biologika/Biosimilars erhoben werden. Darüber hinaus hätte man patientenorientierte Informationen, welche Aspekte bei der Aufklärung der Patienten in der Apotheke besonders zu beachten sind und welche grundlegenden Informationen vom Arzt geliefert werden müssten. Ein Exposé eines solchen Projektes könnte kurzfristig erstellt werden.

GKJR

Mikroheterogenität ist ein Kennzeichen aller biologischen Arzneimittel: Jede neue Charge eines Referenzarzneimittels oder Biosimilars ist ähnlich, aber nicht identisch mit der vorherigen Charge. Für jede neue Charge und jede Änderung in der Produktion eines Biologikums muss gezeigt werden, dass das Arzneimittel in dem bei Zulassung definierten Bereich für Mikroheterogenität („Ähnlichkeit“) liegt. Verschiedene Biopharmaka können eine unterschiedliche Immunogenität aufweisen, beispielsweise durch unterschiedliche Glykosylierungsmuster [34]. Eine erhöhte Immunogenität kann zur vermehrten Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff (Anti-Drug-Antibodies = ADA) und damit einen Wirkverlust herbeiführen.

Bislang fehlen Vergleichsuntersuchungen zwischen den Biosimilars untereinander.

Gerade da die Kinder und Jugendliche auf die Fürsorge durch die Erwachsenen angewiesen sind, sollten für die Grundlage der aktuellen Entscheidungen mehr Daten der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Biologika/Biosimilars vorhanden sein.

3.6.4 Ziele des GSAV bereits erreicht / Weitere Mechanismen zur Hebung von Wirtschaftlichkeitsreserven

AbbVie

Das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde Mitte 2019 vom Bundesministerium für Gesundheit beschlossen und ist am 16.08.2019 in Kraft getreten. Darin wurde unter anderem der G-BA mit dem Regelungsauftrag bedacht, die Austauschbarkeit von Biologika bei der ärztlichen Verordnung und bei der Abgabe in der Apotheke zu prüfen. Das erklärte Ziel des Gesetzgebers hinsichtlich diesem Regelungsauftrag ist klar definiert: „Sog. Biosimilars („ähnliche biologische Arzneimittel“) sollen schneller in die Versorgung kommen.“ Dabei ist diese Zielsetzung bereits Realität: Biosimilars sind in der Versorgung angekommen. So zeigt der Biotech-Report zur medizinischen Biotechnologie in Deutschland 2021 [180], dass Biosimilars inzwischen mehr als die Hälfte des Biologika-Umsatzes ausmachen. Das vom Gesetzgeber definierte Ziel ist grundsätzlich erreicht.

Mit jedem weiteren Patentverlust eines Original-Biologikums und des Eintritts von Biosimilars geht ein noch schnelleres Marktwachstum der Biosimilars einher [180]. So konnte das 2020 eingeführte Bevacizumab-Biosimilar bereits sechs Monate nach Markteinführung einen Versorgungsanteil von über 75% abbilden. Im Jahr 2021 entfielen auf Biosimilars ein Großteil des Umsatzes des jeweiligen Moleküls: Etanercept 79%, Infliximab 84%, Adalimumab 72%, Erythropoietin 89%, Filgrastim 77%, Trastuzumab 73%, Rituximab 84%, Bevacizumab 83% [181]. Biosimilars sind voll in der Versorgung angekommen und sorgen dabei für starken Preiswettbewerb.

Darüber hinaus sorgen sowohl Original-Biologika als auch deren Biosimilars für erhebliche Einsparungen durch Rabattverträge. Dies zeigt sich fast durchgängig bei allen Biologika [182]. So liegt der Anteil rabattierter Biologika meist deutlich über 75% (Anteil bezogen auf Packungen). Dies bedeutet zusätzliche Einsparungen für die GKV. Besonders deutlich zeigt sich dies bei Insulin Aspart, Insulin Glargine, Insulin Lispro und Adalimumab: Dort beträgt der prozentuale Anteil an Verordnungen mit Rabattvertrag mehr als 95%. Diese Zahlen belegen, dass die bereits vorhandenen steuerungspolitischen Instrumente geeignet und ausreichend sind, um die vom Gesetzgeber mit dem GSAV definierten Ziele zu erreichen.

Zudem ist generell festzuhalten, dass die Arzneimittelausgaben in den letzten zehn Jahren konstant bei ca. 16% der Gesamtausgaben der GKV liegen [183]. Maßgeblich sind hierfür diverse zentrale und dezentrale Kostendämpfungsinstrumente: bedingt durch Festbeträge, Herstellerabschläge, Rabattverträge und AMNOG-Erstattungsbeträge wurden im Jahr 2021 insgesamt etwa 21 Mrd. € in der GKV gespart. Für 2022 ist von noch höheren Einsparungen auszugehen.

Die Verordnung von rabattierten Biologika wird zudem insbesondere durch § 40a der AM-RL gestärkt. Dieser Paragraph wurde vom G-BA am 20.08.2020 beschlossen und ist zum 11.11.2020 durch die Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft getreten. Durch ihn wurde der G-BA dem Regelungsauftrag aus dem GSAV gerecht, bis zum 16.08.2020 die Austauschbarkeit von Biologika bei der ärztlichen Verordnung zu bestimmen.

Die Regelungen in § 40a AM-RL haben den Charakter eines Therapiehinweises, welche Ärzte bei der Verordnung zu berücksichtigen haben. Ihnen wird dabei explizit aufgetragen, einer wirtschaftlichen Verordnung von Biologika bei Erst- und Folgeverordnungen durch den Einsatz von preisgünstigen Arzneimitteln zu entsprechen.

[...] Die etablierten steuerungspolitischen Maßnahmen sind erprobt, wirksam und akzeptiert. Sie stellen einen ausreichenden Rahmen dar, um die mit den Biosimilars verbundenen Einsparziele bereits heute zu erreichen. Aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten besteht daher keine Notwendigkeit für eine übergreifende automatische Substitution von Biologika in der Apotheke. Zu diesem Schluss kommt der Bundesrat in Anlage 3 des GSAV Gesetzesentwurfs selbst [21]. Das ärztliche Ordnungsverhalten und der bestehende Biosimilar-Wettbewerb – der sich unter anderem an deren hohen Rabattvertragsabdeckung zeigt – verdeutliche dies. Zudem bleibt die aktuell hohe Anbietervielfalt erhalten, was nach Einführung der automatischen Substitution und exklusiven Rabattverträgen als gefährdet angesehen werden müsse.

Biogen

Die Einsparungen durch den Wettbewerb zwischen den Biosimilars sind heute bereits so hoch, dass sie die Forderungen der Politik nach Einsparungen erfüllen. Die Einsparungen durch Biosimilars haben sich von 659 Millionen Euro im Jahr 2019 auf 1,1 Milliarden Euro im Jahr

181 IQVIA, Newsletter Fokus Biosimilars, 10. Ausgabe, März 2022, <https://www.iqvia.com/de-de/locations/germany/publikationen/fokus-biosimilars>

182 IQVIA (2021): Infografik Biosimilars-Marktpräsenz und -Entwicklung

183 vfa (2022): Faktenblatt: Stabilität durch Arzneimittel, S. 1.

2020 erhöht. Im ersten Halbjahr 2021 lagen diese sogar bei 704 Millionen Euro [184]. Kurzfristige, zusätzliche Einsparungen durch Rabattvertrags-gesteuerte automatische Substitution von Biologika/Biosimilars in der öffentlichen Apotheke sind zwar unter Umständen möglich, diese werden jedoch auf Kosten langfristiger Einsparpotentiale erzielt, da Strukturveränderungen im deutschen Gesundheitswesen so nicht stattfinden werden. Der Preis für Biosimilars muss den Herstellern erlauben, ihre Gesamtkosten zu decken. Im Gegensatz zu Originalherstellern profitieren sie nicht von der Marktexklusivität ihres Produktes, sondern müssen ihre Entwicklungskosten unter Wettbewerbsbedingungen refinanzieren. Durch den geringen Preisunterschied zwischen Biosimilars und den Originalprodukten im Vergleich zur Generikasperte wird der Anreiz zur Substitution vermindert. Trotzdem haben sich Biosimilars in den jeweiligen Indikationen als kosteneffektiver als die Referenzpräparate erwiesen [185]. Ziel sollte es sein, die Verhandlungsmöglichkeiten zwischen Kassen und Herstellern zu fördern und nicht auf Rabattvertrags-gesteuerte automatische Substitution von Biologika/Biosimilars in der öffentlichen Apotheke als kurzfristig wirksames Kostendämpfungsinstrument zu setzen.

Bristol Myers Squibb

Es existiert bereits ein hoher Wettbewerb, der zu signifikanten Einsparungen für das Gesundheitssystem führt. Marktanteile für Biosimilars lagen im Jahr 2021 bei weit über 50% und steigen stetig.

[...] Neben Informationen über vorliegende Rabattverträge, die Ärzt:innen regelhaft zugespielt werden, haben diese darüber hinaus regional vereinbarte Vorgaben zwischen Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen zu berücksichtigen, wodurch die wirtschaftliche Verordnung ebenfalls seit Langem gewährleistet ist. Weitere politische Intervention und Mehrfachregulierung muss kritisch hinterfragt werden und ist aus Sicht von Bristol Myers Squibb weder erforderlich noch zielführend.

Sie schränkt viel mehr die Therapiefreiheit von Ärzt:innen ein, die unabdingbar für die Therapietreue des Patienten und den therapeutischen Erfolg ist.

GlaxoSmithKline

Bereits heute regelt sich der Markt biotechnologisch hergestellter Arzneimittel erfolgreich, ein weiteres Eingreifen ist deshalb nicht nötig. Eine wirtschaftliche Verordnung der Ärzte*innen wird schon heute durch bestehende Rabattverträge und open-house Verträge sichergestellt. Zusätzlich wird der Markt über regionale Vorgaben zwischen Krankenversicherungen und Kassenärztlichen Vereinigungen durch Ordnungsquoten geregelt. Hierdurch werden bereits heute erhebliche Einsparungen für gesetzliche Krankenkassen erzielt.

Hexal

Mit OMNITROPE® wurde im Jahr 2006 das erste Biosimilar durch die EMA zugelassen [186]. Seitdem sind nach deren Patentablauf für eine Vielzahl an weiteren biotechnologisch hergestellten biologischen Wirkstoffen Biosimilars entwickelt und in den Markt gebracht worden, v. a. in den Therapiegebieten der Rheumatologie, Dermatologie, Gastroenterologie,

184 AG Pro Biosimilars: 8 Gründe, warum es die automatische Substitution nicht braucht, Grund 1 — Biosimilars bringen massive Einsparungen. <https://probiosimilars.de/aktuelles/warum-die-automatische-substitution-unnoetig-ist/>

185 Glaeske, G.: Innovationsreport 2021: <https://www.tk.de/resource/blob/2124194/7a8af51f8d5a8f7b7d1d269ec1b24c24/innovationsreport-2021-data.pdf>

186 European Medicines Agency (EMA): Biosimilar medicines: Overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>

Endokrinologie und Onkologie. Zudem laufen derzeit ca. 300 Zulassungsstudien für weitere Biosimilars [187].

Wachsender Wettbewerb und eine hohe Marktdurchdringung mit Biosimilars generieren bereits heute signifikante Einsparungen in der GKV. Beispielhafte Analysen für die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept zeigen, dass die gesetzlichen Krankenkassen allein im Jahr 2020 durch eine Kostenersparnis von mehr als 500 Millionen Euro profitieren konnten [188]. Insgesamt zeigen Berechnungen, dass seit der ersten Einführung von Biosimilars in Deutschland im Jahr 2006 bis Ende 2021 eine kumulative Ersparnis von ca. 4,2 Milliarden Euro erzielt wurde [187].

Die Kostenersparnis ist unter anderem auf niedrigere Preisniveaus der Biosimilars gegenüber Erstanbieterprodukten bzw. Referenzprodukten und daraus folgenden sinkenden Tagestherapiekosten sowie eine hohe Marktdurchdringung der Biosimilars zurückzuführen. Dabei hat die Geschwindigkeit der Marktdurchdringung von Biosimilars ab Markteinführung in den letzten Jahren zugenommen – lag z. B. bei Infliximab (Einführung 2015) der Versorgungsanteil durch Biosimilars nach zwölf Monaten bei knapp 26%, sind es bei Rituximab (Einführung 2017) nach zwölf Monaten bereits 52% [189]. Im Jahr 2020 hatten Biosimilars einen Versorgungsanteil von insgesamt 58% bei den Wirkstoffen mit zugelassenen Biosimilars [189].

Es kann also davon ausgegangen werden, dass der Effekt der Kostenersparnis durch stetig wachsende Biosimilar-Verordnungen in den kommenden Jahren steigen wird. Der alleinige Blick auf die Listenpreisvorteile wird dem Wertbeitrag von Biosimilars jedoch nicht gerecht. Ein erweiterter Blick auf die bereits bestehenden Regularien zur Förderung wirtschaftlicher Verordnungen sowie den Einfluss von Biosimilars auf die Versorgungsqualität und -sicherheit in Deutschland soll dies verdeutlichen.

[...] Der Biologika-Markt stellt aktuell ein funktionierendes System dar, das durch die Dynamik des Marktes und Steuerungsinstrumente der Selbstverwaltung Wirtschaftlichkeitsreserven hebt und für stabile Lieferketten und Versorgungssicherheit sorgt. Patienten werden stabil versorgt, Lieferengpässe sind bei Biologika kein Thema.

[...] Bereits heute finden verschiedene regulatorische Instrumente Anwendung, um den behandelnden Ärzten eine wirtschaftliche Verordnung von Biologika zu ermöglichen und die GKV finanziell zu entlasten.

Mit der Festsetzung von Festbeträgen werden Erstattungshöchstgrenzen von Arzneimitteln in der GKV definiert. Aktuell bestehen sechs Festbetragsgruppen, die insgesamt 15 – teilweise noch patentgeschützte – biotechnologisch hergestellte biologische Wirkstoffe umfassen. Festbeträge verstetigen die Einsparungen in der GKV langfristig, da auch die Referenzprodukte mittelfristig deutlich günstiger verfügbar werden. Wettbewerb unter Biosimilars und resultierende Listenpreisvorteile von Biosimilars kommen dem Markt somit nachhaltig zugute, da sie die Festsetzung von Festbeträgen überhaupt erst ermöglichen.

In Open-House-Rabattverträgen definiert die Krankenkasse alle Konditionen, zu denen der Vertrag geschlossen wird. Dieses Modell zielt darauf ab, mit möglichst vielen Anbietern bestimmter Wirkstoffe Rabattverträge abzuschließen. Bei nahezu allen Wirkstoffen mit Biosimilar-Beteiligung sind Anbieter flächendeckend in die von den Kassen aufgerufenen

187 AG Pro Biosimilars (2022): Wo Biosimilars weltweit produziert werden: so stark ist der Standort Deutschland! Chancen, Risiken und ein Blick in die Zukunft. Probiosimilars
https://probiosimilars.de/app/uploads/2022/03/Standort_Deutschland_Berger_Studie.pdf

188 AG Pro Biosimilars (2021): Verlässlich, bezahlbar, gerecht: Das leisten Biosimilars für die Versorgung!
https://probiosimilars.de/app/uploads/2021/06/Zusammenfassung_MundiCare_Biosimilarstudie_Maerz-2021.pdf

189 AG Pro Biosimilars (2021): Biosimilars in Zahlen zum Kalenderjahr 2020. Probiosimilars
https://probiosimilars.de/app/uploads/2021/09/Biosimilars-in-Zahlen_Jahr-2020.pdf

Open-House-Rabattverträge eingetreten. Im Jahr 2020 konnten so im Durchschnitt 85% der Biosimilar-Verordnungen mit zusätzlichen Rabatten für die Krankenkassen abgegeben werden [189]. Diese hohe Rabattvertragsabdeckung konnte dank nachhaltiger Lieferketten trotz der Corona-Pandemie aufrechterhalten werden und ist gegenüber 2021 sogar leicht gestiegen [189].

Die Steuerungsinstrumente von Festbeträgen und Open-House-Rabattverträgen werden durch Biosimilarquoten in den regionalen Arzneimittelvereinbarungen der einzelnen KV-Regionen ergänzt. Die Bedeutung von Biosimilars für eine wirtschaftliche, nachhaltig funktionierende und stabile Arzneimittelversorgung wird dadurch auch in den individuell verhandelten Vereinbarungen zwischen den Verbänden der Krankenkassen mit den Kassenärztlichen Vereinigungen anerkannt und gefördert.

Lilly

Der bereits bestehende Wettbewerb im biopharmazeutischen Markt ist durch den Eintritt neuer Biosimilars sowie angesichts der steigenden Marktdurchdringung von Biosimilars von einer großen Dynamik geprägt und umfangreiche Einsparungen werden bereits generiert. [...]

Lilly möchte weiterhin darauf hinweisen, dass aktuell bereits ein ausgedehnter Wettbewerb zwischen Biopharmazeutika und Biosimilars, insbesondere angesichts des starken Wachstums von Biosimilars im Markt, vorherrscht. Die Marktanteile der Biosimilars sind viele Substanzen betreffend bereits hoch. So betragen die Biosimilar-Anteile gemessen in Tagesdosen (DDD, defined daily doses) beispielsweise betreffend der Wirkstoffe Rituximab 87,4%, Filgrastim 83,8%, Etanercept 77,0% und Adalimumab 68,8% [190]. Zukünftig wird erwartet, dass aufgrund des Patenauslaufs weiterer umsatzstarker Biopharmazeutika die Marktdurchdringung von Biosimilars zunimmt und sich deren Verfügbarkeit auf weitere Wirkstoffe und zusätzliche Indikationen ausweitet.

Des Weiteren werden längst erhebliche Einsparungen auf Biopharmazeutika durch bereits bestehende Rabattverträge zwischen pharmazeutischen Unternehmen und den Gesetzlichen Krankenkassen nach § 130a Absatz 8 SGB V realisiert und ermöglichen es, durch ihren bilateralen Charakter Wirtschaftlichkeitsreserven zu heben. Betreffend unserer Produkte Humalog®, Lyumjev®, Abasaglar® sowie Forsteo® werden bereits Rabatte auf Grundlage von Rabattverträgen nach § 130a Absatz 8 SGB V für nahezu alle gesetzlich Versicherten in Deutschland realisiert [...] und die daraus resultierenden Einsparungen leisten einen Beitrag zur Gewährleistung der Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen. Daher bedarf es aus der Sicht von Lilly für die betreffenden Produkte keiner weiteren gesetzgeberischen Interventionen, wie der geplanten automatischen Substitution von Biopharmazeutika durch Biosimilars in der Apotheke.

Medice

Bioidentische Epoetine dürfen bereits seit dem 1. Oktober 2011 im Rahmen der Anlage 1 zum Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V in der Apotheke ausgetauscht werden [22].

Listenpreise werden regelmäßig im Rahmen von Festbetragsabsenkungen reduziert. Die nächste Festbetragsabsenkung ist zeitnah zum 1. Juli 2022 zu erwarten [191]. Entsprechende Reaktionen der Hersteller in Form von Listenpreissenkungen sind anzunehmen, wenn man auf die Preisgestaltung nach dem Abschluss vergangener Verfahren zurückblickt.

Es baut sich ein zunehmender Preisdruck durch Importe in Verbindung mit den Regeln des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V auf („Vier-Preisgünstigste-Regel“ in § 12 [22]), der

190 IQVIA: IQVIA™ Arzneimittelverbrauch (AMV): Klinikdaten aus IQVIA DKM® (Deutscher Krankenhaus Markt), <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/germany/library/infographic/biosimilars--marktpresenz-und-entwicklung.pdf>

191 GKV-SV: Stellungnahmeverfahren (Anpassung) vom 01.03.2022 bis 28.03.2022, https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge/festbeträge.jsp

nicht mit den Regelungen in § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 (“Importförderklausel“) zusammenhängt, von denen biotechnologisch hergestellte Arzneimittel zur parenteralen Anwendung bekanntlich über Satz 9 ausgeschlossen sind.

Einhergehend damit besteht bereits ein zunehmender Druck zum Abschluss von Rabattverträgen nach § 130a Absatz 8 SGB V, um in der Apotheke überhaupt noch abgabefähig zu sein.

Dieser Druck wurde durch die Regelungen des § 40a AM-RL verstärkt, der den Arzt/die Ärztin seit 2020 dazu verpflichtet, bevorzugt rabattierte biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu verordnen [192].

Außerdem veröffentlichen der GKV-Spitzenverband und die Kassenärztliche Bundesvereinigung jährlich Rahmenvorgaben zur Förderung von biosimilarem Epoetin [193], die als Grundlage für die auf Landesebene zwischen den Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) und den gesetzlichen Krankenkassen zu schließenden Zielvereinbarungen dienen. In nahezu allen 17 KVen finden sich Quoten zu biosimilar verfügbaren Epoetinen, teilweise und zunehmend ebenfalls mit einer positiven Wichtung von Rabattverträgen. Beispielhaft seien hier die KV Bayern [194], die KV Hessen [195], die KV Nordrhein [196] und die KV Westfalen-Lippe [197] angeführt.

Der Biosimilar-Anteil betrug bei Epoetin alfa im Dezember 2021 bereits 87,7% nach Absatz auf Basis DDD, hinzu kommt mit 100% das ausschließlich biosimilar verfügbare Epoetin zeta, dessen Referenzarzneimittel ebenfalls ein Epoetin alfa ist. Über 80% der im 4. Quartal zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung abgegebenen Packungen waren unter Rabattvertrag (Epoetin alfa und Epoetin zeta zusammengefasst) [181].

Hier darf man sicherlich die berechtigte Frage stellen, welche zusätzlichen Einsparungen durch die Regelungen zum Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken konkret bei Epoetin alfa und zeta noch zu erwarten sind und in welchem Verhältnis diese zu den zu erwartenden Mehrausgaben stehen, die allein schon im Sinne von Bürokratiekosten durch die erforderlichen regulatorischen Verfahren anfallen. Mögliche Kosteneinsparungen an der einen werden also auf jeden Fall, gleich welche Regelungsinhalte nun konkret beschlossen werden, durch zusätzliche Kosten an anderer Stelle geschmälert.

Diesen Aspekt möchten wir insbesondere vor dem Hintergrund betonen, dass der gesetzliche Auftrag an den G-BA in § 129 Absatz 1a SGB V eine Doppelregulierung vorsieht. Die Ärzte und Ärztinnen sind bereits seit 2020 durch die Regelungen in § 40a AM-RL dazu angehalten, vorrangig ein rabattiertes bzw. alternativ ein preisgünstiges Arzneimittel zu verordnen. Die Arztinformationssysteme bieten seit dem 1. Juli 2020 eine 14-tägige Update-Möglichkeit der Arzneimitteldatenbank mit den aktuellen Preisen bzw. Rabattverträgen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung hat in diesem Zuge darauf hingewiesen, dass das im Jahr 2016 in Kraft getretene E-Health-Gesetz [198] bereits vorsieht, „*dass Vertragsärzte für die Verordnung von Arzneimitteln nur solche elektronischen Programme nutzen dürfen, die Informationen zu Arzneimitteln wie Preise oder Inhalte der Arzneimittel-Richtlinie mit dem jeweils aktuellen*

192 G-BA: Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL)

193 KBV und GKV-SV: Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2022 vom 27. September 2021 (Stand: 01.10.21), <https://www.kbv.de/html/2944.php>

194 KV Bayern: 2. Nachtrag zur Wirkstoffvereinbarung vom 01.01.2020, <https://www.kvb.de/verordnungen/arzneimittel/wirkstoffvereinbarung/>

195 KV Hessen: Arzneimittel-Vereinbarung nach § 84 SGB V für das Jahr 2022, <https://www.kvhessen.de/recht-vertrag/>

196 KV Nordrhein: DDD-Quoten 2022 Nordrhein, <https://www.kvno.de/praxis/verordnungen/arznei-heil-und-hilfsmittel/arzneimittel/arzneimittelvereinbarungen>

197 KV Westfalen-Lippe: Anlage 1 zur Arzneimittelvereinbarung 2022, https://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/amv_hmv/index.htm

198 KBV: Praxisnachrichten, Ab Juli 14-tägiges Update der Verordnungssoftware, https://www.kbv.de/html/1150_46790.php

Stand enthalten.“ Insofern ist es durchaus möglich, wenn nicht sogar zu erwarten, dass die Ärzte und Ärztinnen – informiert und mit Einbindung ihrer Patienten bzw. Patientinnen – auf der Basis eines aktuellen Datenstands eine adäquate Auswahl treffen können resp. müssen. Die Apotheke kann dieser Auswahl folgen oder aber im Fall von Lieferunfähigkeiten o. Ä. die bekannten und bewährten Regelungen zur Auswahl eines alternativen Präparates anwenden. Der zusätzliche Eingriff auf der Ebene der Apotheken ist insofern aus unserer Sicht grundsätzlich fragwürdig, wenngleich der G-BA seinem gesetzlichen Auftrag verständlicherweise nachkommen muss.

Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke

In Spezialbereichen versorgende Apotheken haben gemeinsam mit ihren ärztlichen Partnern großen Anteil daran, dass Biosimilars z. B. im Bereich der zubereitungspflichtigen Parenteralia in der Onkologie unmittelbar nach Markteinführung den Weg in die breite therapeutische Anwendung finden. In unserem eigenen Versorgungsbereich liegt der Biosimilar-Anteil in der Onkologie und Hämatologie bei nahezu 100%. Der Benchmark im ambulanten Bereich in Deutschland liegt bei 78-90% für diesen Indikationsbereich [199]. Dieser hohe Anteil wurde bei den Markteinführungen der biosimilaren Trastuzumab-, Bevacizumab- und Rituximab-Präparate jeweils innerhalb weniger Monate, jedenfalls in weniger als einem Jahr nach Markteinführung erreicht.

Die aktuelle Marktsituation gewährt durch die Vielfalt der Anbieter ein hohes Maß an Versorgungssicherheit und ist die Gewähr dafür, dass die in § 129 Abs. 5c SGB V angelegten Preissenkungsmechanismen im Bereich der parenteralen Zubereitungen in der Onkologie zur Entfaltung kommen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Abrechnungspreise fließen der GKV aus dem ambulanten Bereich (ambulante Versorgung exklusive Abrechnung nach § 129a SGB V) nach eigenen Berechnungen auf Grundlage veröffentlichter Marktdaten ca. 241 Mio. € p.a. Rabatt ggü. dem Originalmarkt zu [199].

[...] Vor diesem Hintergrund ist der Austausch von Biosimilars durch Apotheken generell und insbesondere in Indikationsbereichen mit potentiell letalen Konsequenzen für die Patientinnen und Patienten und im Bereich der parenteralen Zubereitungen in der Onkologie abzulehnen. Stattdessen sollte anerkannt werden, dass insbesondere in dieser Substanzgruppe der im § 129 Abs. 5c SGB V angelegte Preissenkungsmechanismus hervorragend funktioniert und somit ein großer Beitrag zur wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit biologischen Arzneimitteln geleistet wird. Damit stehen durch das kollegiale Zusammenwirken der Heilberufsgruppen auf Basis des vertrauensvollen Arzt-Patienten-Verhältnisses diese Therapien bei höchster Versorgungssicherheit mehr Patienten zur Verfügung.

Novartis

Maßnahmen zur wirtschaftlichen Versorgung mit Biosimilars sind bereits mannigfaltig implementiert – die noch vermeintlichen wirtschaftlichen Reserven, die es auszuschöpfen gelte, sind weitestgehend ausgenutzt durch die Praxis der Mehrfachregulierung (Quotierung, Leitsubstanzvorgaben, Rabattverträge, Festbetragsgruppen) seitens der Krankenkassen und in der Ordnungspraxis.

Novo Nordisk

Instrumente zur wirtschaftlichen Ordnungssteuerung sind bereits zahlreich vorhanden und weitreichend wirksam.

[...] Übergeordnet über allen Leistungen der Krankenversicherung steht das Wirtschaftlichkeitsgebot gem. § 12 SGB V. Darin heißt es, dass alle Leistungen „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich“ (§ 12 (1) SGB V) sein müssen.

Produkte, für welche ein Festbetrag festgesetzt ist, erfüllen diese Definition per Gesetz. Die Festbeträge sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten (§ 35 (5) SGB V). Eine unwirtschaftliche Festsetzung von Festbeträgen durch den GKV-Spitzenverband ist gesetzwidrig und erfolgt demnach nicht.

Infolgedessen erfüllen festbetragsgeregelte Arzneimittel bereits alle gesetzlichen Voraussetzungen für eine wirtschaftliche Versorgung. Eine weiterführende Regelung durch den G-BA im Rahmen der AM-RL § 40b ist daher überflüssig. Festbetragsprodukte gelten per Gesetz als wirtschaftlich und bedürfen daher keiner weiteren Regularien.

rationopharm

Im Allgemeinen dient die Substitutionspflicht des Apothekers dem Wirtschaftlichkeitsgebot. Die Wirtschaftlichkeit der Verordnung von biotechnologischen Arzneimitteln wird jedoch bereits durch § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V i. V. m. § 40a AM-RL gewährleistet. Dadurch wird – ebenso wie bei der Apothekensubstitution – sichergestellt, dass nur rabattvertraglich geregelte biotechnologische Arzneimittel zulasten der GKV abgegeben werden. Es ergibt sich weder aus dem zur Anhörung gestellten Entwurf des § 40b AM-RL noch aus den Tragenden Gründen, dass belastbare Erkenntnisse darüber vorliegen, dass mit § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V die Wirtschaftlichkeitsziele nicht erreicht worden sind und durch eine Einführung der Apothekensubstitution die Wirtschaftlichkeit verbessert wird. Ein alleiniger Austausch auf ärztlicher Ebene hat den Vorteil, dass die auf S. 4 der Tragenden Gründe dargestellten Bedenken gegen einen Austausch im Einzelfall unmittelbar auf der sachnahen Ebene des Arztes gelöst werden können. Die Lösung dieser Probleme jedoch in der Apotheke anzugeben, erscheint weniger zielführend.

Viatrix

Hinzu kommt, dass eine solche weitreichende Regelung einer umfassenden Substitution weder erforderlich noch notwendig ist, da der mit der Regelung angestrebte Zweck auch durch ein gleichermaßen geeignetes, aber weniger belastendes Mittel erreicht werden kann.

Bereits durch die Neuregelung in § 129 SGB V und die Verpflichtung der Ärzte, ein wirtschaftliches und möglichst preisgünstiges Präparat zu verordnen, wird dem vom Gesetzgeber verfolgten Zweck der Erschließung von Wirtschaftlichkeitsreserven vollumfänglich Rechnung getragen. Zudem haben die Kassen bisher durch den Preisabstand zwischen Referenzarzneimittel/Originalpräparat und den Biosimilars erhebliche Einsparungen generiert. Aufgrund der flächendeckend vorhandenen sogenannten Open-House-Verträge kommen weitere erhebliche finanzielle Vorteile in den jeweiligen Wirkstoffgruppen hinzu.

[...] Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die geplante Regelung in erheblicher Weise den Erfolg gefährden kann, den Biosimilars bislang dem deutschen Gesundheitssystem und dessen Kostenträger im Sinne von Anbietervielfalt, Liefersicherheit und Wirtschaftlichkeit bieten. Folgerichtig hat die Wirtschaftsministerkonferenz der Länder im Juni 2021 [200] beschlossen: „Die bei Generika durch die bisherige Preisgestaltung mitverursachte Entwicklung sollte bei den biologischen bzw. biotechnisch hergestellten Wirkstoffen unbedingt vermieden werden.“

BAH

Zudem ist grundsätzlich die automatische Substitution von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken abzulehnen, da die Intention, weitere wirtschaftliche Reserven abzuschöpfen, verfehlt wird. Bereits durch die bestehenden Arzneimittelversorgungsverträge nach § 84 SGB V (siehe hierzu beispielhaft Mindestquoten

200 Wirtschaftsministerkonferenz am 17./18. Juni 2021 in Düsseldorf, Punkt 2.5 der Tagesordnung: Arzneimittelstrategie der EU – Entwicklungen im Bereich der pharmazeutischen Industrie, Ziff. 7.

nach Anlage 3 des Rahmenvertrages nach § 84 SGB V [193]) werden diese gehoben. Eine doppelte Regulierung würde zu Lasten der Arzneimitteltherapiesicherheit gehen und eine Gefährdung des Patientenwohls sowie eine Verschlechterung der Versorgung nach sich ziehen.

BIO Deutschland

Die mit dem Artikel 12 des GSAV eingeführten Gesetzesänderungen sollten die Verbesserung der Versorgung mit Biosimilars fördern. Dieses Ziel ist bereits erreicht. 15 Jahre nach der Einführung der Biosimilars sind diese fest in der Versorgung etabliert. Die Grundlage für die vorgeschlagenen Änderungen der AM-RL bestehen also nicht mehr in dem Umfang, von dem der Gesetzgeber Ende 2019 ausging. Vielmehr können die Änderungen zu Fehlanreizen führen, die die Versorgung der Patienten beeinträchtigen können.

BPI

Zudem stuft § 40a (neu) alle biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht, als wirtschaftlich ein.

Im April 2022 veröffentlichte Zahlen des Branchendienstleisters IQVIA zeigen alleine für das 4. Quartal 2021, dass sich 80% der abgegebenen Biosimilars unter Rabattvertrag befinden. Im Segment mit Biosimilar-Konkurrenz erhöht sich der Anteil auf ca. 92%. Bei Originalprodukten unterliegen mit 96% fast alle Abgaben einem Rabattvertrag.

Ein automatischer Austausch in der Apotheke mobilisiert daher kaum weitere Wirtschaftlichkeitsreserven. Vielmehr wird dies zu einem Mehraufwand für das Apothekenpersonal, mehr Abstimmungsprozessen zwischen Apotheke und Arzt/Ärztin-Praxis und vor allem zu mehr Medikationsfehlern sowie Adhärenzproblemen – mit den entsprechenden Folgekosten für das Gesundheitssystem – bei meist chronisch kranken Menschen führen.

Pro Generika / AG Pro Biosimilars

In dem Wissen, dass die gesetzliche Regelung grundsätzlich nicht Gegenstand des Verfahrens beim G-BA sein kann, regen wir dennoch an, bei der Ausgestaltung sehr sorgsam mit den vielfach geäußerten Sorgen umzugehen. In unserem Verständnis besteht ein gemeinsames Ziel darin, spürbare Einsparungen für die Solidargemeinschaft durch den Einsatz von Biosimilars in einer Weise zu realisieren, die verantwortungsbewusst mit der derzeitigen hohen Qualität und Sicherheit der Versorgung mit biologisch hergestellten Arzneimitteln umgeht. Dieses Ziel wird bereits jetzt durch den bestehenden Wettbewerb und weitere Regularien umfassend erreicht. Die geplante automatische Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke ist hingegen denkbar ungeeignet, da sie die Qualität und Sicherheit der Versorgung gefährdet.

In der mündlichen Anhörung wird ergänzt, dass auch durch bestehende Festbetragsgruppen zur Wirtschaftlichkeit beigetragen werde.

vfa

Da Biopharmazeutika keine chemisch-synthetischen Arzneimittel sind, sind Biosimilars nicht mit Generika gleichzusetzen. Instrumente, die den Biopharmazeutika-Markt regeln sollen, können deshalb nicht einfach eins-zu-eins vom Generika-Bereich übernommen werden. Instrumente zur Steuerung des Arzneimittelmarktes inkl. des biopharmazeutischen Segments sind außerdem bereits reichlich vorhanden, in der täglichen Praxis integriert und ausreichend wirksam.

Biosimilars weisen in Deutschland demzufolge auch schon längst ein sehr starkes Wachstum auf und gewinnen bereits im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung signifikante Marktanteile von bis zu 80%. Und im Anschluss wächst ihr Marktanteil weiter, z. B. auf 92% für Rituximab,

90% für Bevacizumab, 89% für Infliximab und 85% für Trastuzumab (Apothekenmarkt in Defined Daily Doses, Stand Ende 2021, IQVIA PharmaScope®). Der Biopharmazeutika-Markt ist durch Wettbewerb geprägt, die wettbewerbliche Dynamik ist in vollem Gang und hat bereits – auch aufgrund der hohen Rabattvertragsabdeckung sowie der bestehenden Festbetragsgruppen – zu signifikanten Einsparungen im Gesundheitssystem geführt.

Außerdem ist die wirtschaftliche Verordnung ebenfalls längst gewährleistet. Ärzt:innen werden durch die Krankenkassen über vorliegende Rabattverträge informiert und beachten diese im Rahmen ihrer Verordnungen (s. auch § 40a AM-RL). Zudem haben Ärzt:innen die weiteren, zwischen den gesetzlichen Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen regional vereinbarten Vorgaben, wie z. B. Quoten, zu berücksichtigen. Diese sowie weitere Instrumente heben umfassend das Einsparpotenzial der Biopharmazeutika. Eine zusätzliche Steuerung durch eine automatische Substitution in der Apotheke ist weder sachgerecht noch zielführend.

VZA

Die bisherigen Instrumente, beginnend mit – erstens – dem Austausch des Referenzarzneimittels durch konkrete Verordnung eines Biosimilars durch den Arzt im Gespräch mit dem Patienten, über – zweitens – Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V im Open-House-Setting, die steuernd auf die Therapieentscheidung der Ärzte im Bereich der Abgabe von Biologika als Fertigarzneimittel wirken, bis hin zur – drittens – Anlage 3 zur Hilfstaxe mit Abschlägen zugunsten der Krankenkassen für Referenzarzneimittel und Biosimilars in parenteralen Zubereitungen, stellen die Angebotsvielfalt und damit Versorgungssicherheit sicher. Wirtschaftlichkeitsreserven werden ausgeschöpft: Im Bereich der Biologika in parenteralen Zubereitungen betragen allein die Switch-Raten vom Referenzarzneimittel auf ein kostengünstiges Biosimilar binnen eines Jahres mehr als 90%, z. T. mehr als 97%. Die Abschläge der Anlage 3 zur Hilfstaxe für die drei wichtigsten Biologika in der Onkologie (Bevacizumab, Rituximab und Trastuzumab) werden aktuell neu zugunsten der Krankenkassen verhandelt.

[...] Die Ärztinnen und Ärzte haben im Bereich der Biologika-Therapie in medizinischer Hinsicht mit Recht die Therapieverantwortung. Sie füllen diese Verantwortung im Interesse ihrer Patienten und der kostentragenden Krankenkassen aus, was 90%ige und höher liegende bis nahezu 100%ige Switch-Raten vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar im Bereich der Biologika in parenteralen Zubereitungen beweisen. Die derzeit gerade wieder verhandelten Abschläge u. a. zu den drei wichtigsten Biologika in parenteralen Zubereitungen (Bevacizumab, Rituximab, Trastuzumab) in der Anlage 3 zur Hilfstaxe zeigen, dass auch der Abschlagsfluss zu den Krankenkassen durch stetig dazukommende Preisvorteile funktioniert. Nimmt man alles zusammen, ist eine noch hinzutretende Austauschverpflichtung auf der Ebene der abgebenden oder einsetzenden Apotheke absolut entbehrlich.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

Aus unserer Sicht würde ein solcher zusätzlicher Biologika-Austausch auf Apothekenebene, mit einem nur fragwürdigen wirtschaftlichen Nutzen, einen potentiell großen Schaden für die betroffenen Patientinnen und Patienten darstellen. In diesem Zusammenhang ist auch festzuhalten, dass schon vollzogene gesetzliche Maßnahmen und Regelungen durch die Anwendung von Biosimilars zu massiven Einsparungen und spürbaren Entlastungen des Gesundheitssystems gesorgt haben. Die Einsparungen durch Biosimilars betragen in Deutschland im Jahr 2020 bereits über 1 Milliarde Euro und diese Einsparungen steigen weiter. Vor diesem Hintergrund der Entwicklung mit weiteren Kosteneinsparungen, basierend auf den bereits bestehenden Regelungen, soll aufgrund der gemeinsamen Meinung der unterzeichnenden ärztlichen Fachgesellschaften und Berufsverbände von diesem Wagnis der automatischen Substitution der Biologika auf Apothekenebene Abstand genommen werden.

DGRh

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Biologika) sind heute aufgrund der damit erzielten therapeutischen Fortschritte für entzündlich-rheumatische Krankheiten wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder axiale Spondyloarthritis aus dem Therapieplan nicht mehr wegzudenken. Solange Patentschutz bestand, waren die Originatorsubstanzen bekanntermaßen ziemlich kostenintensiv. Für einen Teil der Präparate, insbesondere für die viel verordneten TNF-alpha-Inhibitoren, hat sich die Dimension der Kosten durch Maßnahmen wie Rabattierung, Festpreisregelung und insbesondere die Einführung von Biosimilar-Präparaten in den letzten Jahren deutlich verringert. Biosimilars anstatt Originatoren werden von Rheumatologen heute sehr häufig, in einem großen, weiter steigenden Anteil verordnet. Als Beispiel lag der Biosimilar-Anteil der Verordnungen im ersten Halbjahr 2021 für Adalimumab bei 72,8%, für Etanercept bei 80,3%, für Infliximab bei 85,9% und für Rituximab bei 90,4% (Quelle: AG Pro Biosimilars, Insight Health GKV-Abrechnungsdaten, www.probiosimilars.de, abgerufen 29.8.2021). Regulatorisch wird durch die Verordnungsrichtlinien der KVen zusätzlich eine wirtschaftliche Verordnungsweise gefordert, wobei hier in jüngster Zeit Biosimilar-Quoten zunehmend durch Quoten rabattierter Substanzen abgelöst wurden (Beispiel KV-Bayern: Ab dem 1.7.21 wurde ein Anteil von 98,3% rabattierter Präparate aller verordneten TNF-Inhibitoren festgelegt). Mit allen genannten Maßnahmen ist bereits jetzt für die in der Rheumatologie eingesetzten Biologika ein sehr hoher Biosimilar-Anteil Realität, und damit wurde ein sehr hohes, kaum noch weiter zu steigendes Maß an wirtschaftlicher Verordnung erreicht.

Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V.

Die Einführung von Biosimilars vor mehr als fünf Jahren in der Substanzklasse der TNF alpha Inhibitoren hat zu einer deutlichen Preisreduktion auf dem Markt und damit zu einer sehr begrüßenswerten Verbesserung in der Versorgung unserer schwer betroffenen Patienten mit diesen extrem wirksamen Substanzen geführt. Seit April 2021 wurde zudem bei den TNF alpha Inhibitoren eine Festbetragsregelung eingeführt, sowie flankierend Quotenregelungen in verschiedenen KV-Bezirken. Das weitere Sparpotential in der Dermatologie erscheint dementsprechend gering.

Ein bundesweiter Vertrag einiger großer Krankenkassen zur besonderen Versorgung nach § 140a SGB V in den Indikationen Neurodermitis und Psoriasis regelt zudem das Verordnungsverhalten bis hin zu rabattierten Biosimilars. In diesem Fall ist eine Substitution ggf. sogar mit höheren Kosten verbunden.

3.6.5 Keine automatische Substitution bei europäischen Nachbarn

AbbVie

Die automatische Substitution ist in den meisten Ländern nicht erlaubt [201]. In den wenigen Ländern, in denen sie erlaubt ist, gelten strenge Voraussetzungen, unter welchen der Austausch in der Apotheke stattfinden darf. Allerdings gibt es hier keine einheitlichen Kriterien, sondern unterschiedliche Ansätze. Alle Ansätze haben gemein, dass mit äußerster Vorsicht vorgegangen wird, um die Therapie der Patienten nicht zu gefährden. Ein weitreichender Austausch, wie er durch den aktuellen Beschlussentwurf möglich wäre, ist beipielllos.

Die Therapiesicherheit der Patienten ist ein extrem hohes Gut. Daher muss sichergestellt werden, dass eine langfristige Patienten- und Arzneimittelsicherheit gewährt werden kann. Ein Blick auf die europäischen Länder zeigt, dass automatische Substitution mehrheitlich nicht angewandt wird. Da es an Erfahrungswerten fehlt, sollte Deutschland dem Konsens seiner Nachbarländer folgen, um die Patientensicherheit der eigenen Patienten nicht zu gefährden.

Biogen

201 Initiative Gesundheitsindustrie Hessen (2022): Standortpapier, S. 2; Thimmaraju, P. et al. (2015): Legislations on biosimilar interchangeability in the US and EU – developments far from visibility.

Obwohl in der EU die Verantwortlichkeit für die Verschreibungspraktiken und die Beratung der verschreibenden Ärzte im Zuständigkeitsbereich der Mitgliedstaaten liegt, die über den notwendigen Rechtsrahmen verfügen und Verordnungen, Leitlinien und Ratschläge in ihrem jeweiligen Kompetenzbereich herausgeben, ist im, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur und der Europäischen Kommission gemeinsam erstellten Leitfaden für medizinische Fachkräfte „Biosimilars in der EU“ [34] zu lesen: „Wie bei allen Arzneimitteln sollten medizinische Fachkräfte das zu verschreibende Arzneimittel sorgfältig auswählen und die Krankengeschichte des Patienten berücksichtigen. Eine Entscheidung über einen Wechsel sollte der verschreibende Arzt im Gespräch mit dem Patienten und unter Berücksichtigung aller in dem Land geltenden Richtlinien in Bezug auf die Verschreibung und Anwendung von biologischen Arzneimitteln treffen.“ Wir fordern daher, die im GSAV vorgesehene „automatische Substitution“ mindestens auszusetzen bzw. bestenfalls dem französischen Beispiel zu folgen. In unserem Nachbarland hat das Sozialversicherungsfinanzierungsgesetz für 2020 das Recht der Apotheker abgeschafft, Biosimilars zu ersetzen. Diese Substitutionsmöglichkeit, die seit 2014 nur zu Beginn der Behandlung vorgesehen war, war mangels eines Durchführungsdekrets nie eingeführt worden [202].

Medac

Biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel unterscheiden sich von niedermolekularen Wirkstoffen durch den komplexen Herstellungsprozess in lebenden Organismen. Anders als bei herkömmlichen Arzneimitteln kommt es nach dem Patentablauf nicht zur Markteinführung von Generika, sondern von Biosimilars.

Ihr Einsatz zur Bekämpfung u. a. vieler chronischer Krankheiten erfolgt oftmals über lange Behandlungszeiträume hinweg. Das heißt, eine hohe Adhärenz ist hier unabdingbar für einen therapeutischen Erfolg, insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie beispielsweise der Rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn oder Psoriasis. Umstellungen des therapeutisch verordneten Biologicals tragen nicht zur Erhöhung der Adhärenz beim Patienten bei und sind daher unter Beachtung der medizinischen Sicherheit und des Patientenwohls, letztlich aber auch aus Wirtschaftlichkeitsgründen abzulehnen.

Daher ist mit guten Gründen in vielen europäischen Ländern die automatische Substitution nicht erlaubt und wird von vielen ärztlichen und pharmazeutischen Organisationen abgelehnt. medac plädiert dafür, dass der Wechsel von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln allein durch die behandelnde Ärztin oder Arzt erfolgen muss. Dies soll aus medizinischen Gründen nicht in der Apotheke erfolgen dürfen.

Merck

Andere Länder, z. B. Norwegen, haben die Substitution von GONAL-f® durch Biosimilars nach Abwägung der Patienteninteressen auf Apothekenebene explizit ausgeschlossen.

VZA

Will man diesen Weg – anders als andere europäische Länder wie Frankreich, die mittlerweile nur noch den Austausch von zwei Biologika als Fertigarzneimittel in der Apotheke erlauben (Filgrastim und Pegfilgrastim) – dennoch gehen, muss als Mindestanforderung der gesetzliche Rahmen vom G-BA eingehalten werden. Der vorgelegte Beschluss ist davon weit entfernt.

3.6.6 Gefährdung der Versorgungssicherheit

AMGEN

202 Ordre National des Pharmaciens: Biosimilaires: la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Biosimilaires-la-loi-de-financement-de-la-Securite-sociale-pour-2020-supprime-le-droit-de-substitution>

Aktuell bieten die Krankenkassen allen Anbietern biotechnologisch hergestellter Arzneimittel in gleicher Weise die Möglichkeit, sich an Open-House Rabattverträgen zu beteiligen und somit den Ärzt:innen eine wirtschaftliche Verordnung ihrer Produkte nach § 40a AM-RL zu ermöglichen.

Die Erfahrungen zum Ausschreibungsverhalten der Krankenkassen für generische Wirkstoffe lassen sich als Folge des zukünftigen § 40b AM-RL für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel antizipieren.

Mit der Freigabe der Substitution biotechnologisch hergestellter Arzneimittel in der Apotheke werden die Krankenkassen für umsatzstarke Wirkstoffe mit mehreren Marktteilnehmern vermutlich semi-exklusive Rabattvertragsmodelle ausschreiben. Dieses Vorgehen wird sich insbesondere dann durchsetzen, wenn die für § 40b AM-RL Abs. 3 Position A + B1 Eingang in die AM-RL findet.

Semi-exklusive Tender bewirken durch den Ausschluss der unterlegenen Anbieter eine Marktkonzentration und eine Behinderung des Wettbewerbs.

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel haben diversifizierte Produktionsstandorte und damit resiliente Lieferketten. Damit konnte in der Vergangenheit stets eine maximale Versorgungssicherheit gewährleistet werden. Vorübergehende Lieferengpässe konnten bisher – durch multiple Anbieter – vermieden werden. Durch die Konzentration auf wenige bzw. einen Anbieter allein ist dies nicht abgedeckt – langfristige Effekte für die Versorgungssicherheit sind die Folge [203,204].

Semi-exklusive Tendermodelle setzen die Hersteller von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln unter einen rasant zunehmenden Preisdruck. In der Konsequenz kann eine Verlagerung und Konzentration auf wenige Produktionsstandorte und Anbieter analog zur Entwicklung im Generikamarkt die Folge sein. Zudem kann die Nachhaltigkeit der gewünschten Kosteneinsparungen nicht mehr gewährleistet werden [204].

Letztendlich haben die Hersteller damit keine langfristige Planungssicherheit mehr. Damit steht das gesamte Modell der kostenintensiven und aufwändigen Zulassung sowie der faire Marktzugang infrage.

Auch wenn die Umsetzung des neuen § 40b AM-RL durch die Krankenkassen außerhalb der Regelungskompetenz des G-BA liegt, möchte AMGEN auf die weitreichenden Konsequenzen für Marktzugang, Produktionsstandorte und Wettbewerb noch einmal sensibilisieren.

Biogen

Die Automatische Substitution soll exklusive Ausschreibungen möglich machen. Davon erhofft sich der Gesetzgeber höhere Einsparungen. Allerdings könnte die Umsetzung Auswirkungen haben auf:

1. Wettbewerb: Bei wachsendem Kostendruck ziehen sich Unternehmen aus der Versorgung zurück – und das in einem Marktsegment, in dem es per se wenig Anbieter gibt
2. Einsparungen: Kurzfristige Einsparungen werden auf Kosten langfristiger Einsparpotentiale erzielt
3. Zugang: Der massiv verbesserte Zugang für Patienten zu den besten Therapien ist bereits auf sehr hohem Niveau – hier ist keine Veränderung zu erwarten

203 Vulto, A. et al. (2019): Sustainable Biosimilar Procurement in Europe: a Review of Current Policies and their Potential Impact.

204 Vulto, A. et al. (2020): Sustainability of Biosimilars in Europe: A Delphi Panel Consensus with Systematic Literature Review. *Pharmaceuticals* 13(11): 400.

4. Versorgungssicherheit: Unternehmen werden gezwungen sein, alle Kosten – so auch Produktion und Lagerhaltung – auf ein Minimum zu reduzieren, Bedarfsschwankungen werden kaum abzufangen sein
5. Standort: Bei wachsendem Kostendruck wird eine Produktion in Ländern nötig, in denen sich günstiger produzieren lässt (diese stehen schon bereit) – Deutschland/Europa wird als High-Tech-Biologika Standort deutlich verlieren [188]

Die hier skizzierten Risiken sind alle bereits einmal am Generika-Markt durchlaufen worden. Auf diesem ist inzwischen eine Situation entstanden, in der immer weniger Hersteller die Versorgung von immer mehr Patienten sicherstellen müssen. Die Zahl der Wirkstoffe und Fertigarzneimittel, die nicht mehr in Deutschland oder Europa produziert, sondern in indischen und chinesischen Fabriken eingekauft werden, steigt beständig. Die Lieferketten in dieser hochkomplexen Industrie sind sensibel, anfällig für Störungen – und das kann, so sehen wir es heute, schwerwiegende Folgen für die Versorgung haben [205]. Als jüngstes Beispiel aus einer langen Reihe an Beispielen sei an dieser Stelle der aktuelle Lieferengpass Tamoxifenhaltiger Arzneimittel genannt [206,207].

Zu den Punkten 4. und 5. antwortete jüngst Dirk Heidenblut, Berichterstatter für Apothekenthemen der SPD-Bundestagsfraktion, in einem Interview mit der Pharmazeutischen Zeitung [208] auf die Frage „Ein anderes Thema, das Apotheken mal wieder beschäftigt, sind die Arzneimittel-Lieferengpässe. Die Versorgungslücke beim Brustkrebs-Medikament Tamoxifen hat erneut gezeigt, wie fragil unser System beim Wegfall eines einzigen Zulieferers ist. Seit Jahren kennt die Politik diese Problematik, seit Jahren hat sich nichts verbessert...“: „Ich sehe das auch so. Bei einem akuten Engpass wird wieder darüber geredet. In den Phasen dazwischen scheint die Versorgungssicherheit zum Nebenproblem zu werden. Es gibt viele Probleme, die wir diesbezüglich bearbeiten müssen. Wir müssen unsere Abhängigkeit von ausländischen Produktionsstätten verringern und die Produktion zurück nach Europa holen. Dazu sollten wir beispielsweise darüber nachdenken, Hersteller in Rabattverträgen dazu zu verpflichten, in Europa zu produzieren [...]“

Generell werden in den letzten zwei Jahren grundsätzliche Lösungen (z. B. Rückverlagerung der Produktion nach Europa) diskutiert, wie z. B. im Rahmen der Europäischen Arzneimittelstrategie der Europäischen Kommission.

Die am 25. November 2020 angenommene Arzneimittelstrategie für Europa [209] zielt darauf ab, einen zukunftssicheren Rechtsrahmen zu schaffen und die Industrie dabei zu unterstützen, Forschung und Entwicklung von Technologien in Bereichen voranzutreiben, die den Patientinnen und Patienten tatsächlich zugutekommen. Ziel ist es, ihre therapeutischen Bedürfnisse zu erfüllen und gleichzeitig Marktversagen entgegenzuwirken. Schwachstellen, die durch die COVID-19-Pandemie aufgedeckt wurden, werden darin ebenfalls thematisiert und mit geeigneten Maßnahmen zur Stärkung des Systems angegangen.

205 Pro Generika e.V.: Das hilft wirklich gegen Lieferengpässe! <https://www.progenerika.de/themen/generika-versorgungssicherheit/lieferengpaeese/>

206 Pro Generika e.V.: Q&A: Aktuelle Entwicklungen beim Lieferengpass Tamoxifen. <https://www.progenerika.de/updates/lieferengpaeese-beim-brustkrebs-wirkstoff-tamoxifen/>

207 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Appell des Beirates für Liefer- und Versorgungsengpässe an Ärzte und Ärztinnen sowie Apotheker und Apothekerinnen zur Verordnung und Abgabe tamoxifenhaltiger Arzneimittel bis Ende April 2022. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaeese/Tamoxifen/_node.html

208 Rohrer, B: Dirk Heidenblut (SPD) im Interview »Wir müssen Apotheken mehr Verantwortung geben«. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/wir-muessen-apotheken-mehr-verantwortung-geben-131890/>

209 Europäische Kommission (EC): Eine Arzneimittelstrategie für Europa. https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_de

Die Arzneimittelstrategie stützt sich auf vier Säulen, die legislative sowie nicht legislative Maßnahmen umfassen:

- Gewährleistung des Zugangs für Patientinnen und Patienten zu erschwinglichen Arzneimitteln und Deckung des unerfüllten medizinischen Bedarfs (beispielsweise in den Bereichen Antibiotikaresistenz und seltene Krankheiten)
- Förderung von Wettbewerbsfähigkeit, Innovation und Nachhaltigkeit der Arzneimittelindustrie in der EU und der Entwicklung hochwertiger, sicherer, wirksamer und umweltfreundlicherer Arzneimittel
- Verbesserung von Krisenvorsorge und -reaktionsmechanismen, diversifizierte und sichere Lieferketten, Behebung von Arzneimittelengpässen
- Gewährleistung einer starken Stimme der EU auf der Weltbühne durch die Förderung hoher Qualitäts-, Wirksamkeits- und Sicherheitsstandards

Bristol Myers Squibb

Ein starker Produktionsstandort Deutschland/Europa ist eine entscheidende Voraussetzung für Liefer- & Versorgungssicherheit sowie für Investitionen und Innovationen. Die Position sollte nicht durch kurzfristige Sparmaßnahmen gefährdet werden. [...]

Es dürfen bei Biopharmazeutika nicht die Fehler wiederholt werden, die bei Generika von chemisch-synthetischen Arzneimitteln gemacht wurden und die zu einer hohen Abhängigkeit von Importen aus dem nicht-europäischen Ausland geführt haben. Dies würde das erklärte Ziel der EU nach größerer Autonomie konterkarieren.

GlaxoSmithKline

In den aktuellen Zeiten haben wir deutlich gesehen, wie wichtig eine Produktion in Europa ist. Dies gewährleistet, dass die Produkte für unsere Patienten*innen zur Verfügung stehen. Bei vielen Generikaausschreibungen sehen wir regelmäßig Lieferausfälle, wenn Produktionsschritte ausgegliedert werden. Dadurch sind Produkte für die Patienten*innen nicht immer verfügbar. Die vorhandenen Kapazitäten in Deutschland und Europa dürfen nicht kurzfristig gedacht werden: Wir schaffen es nur langfristig, unseren Standort zu stärken, wenn die Austauschbarkeit der Biosimilar nicht in Kraft tritt. In Deutschland und Europa sollten wir auf technologischen Fortschritt setzen. Des Weiteren haben wir mit die höchsten Umweltstandards. Die Bundesregierung hat dies auch in ihrem Koalitionsvertrag aufgenommen: „Wir stellen die Versorgung mit innovativen Arzneimitteln und Impfstoffen sicher. Die Engpässe in der Versorgung bekämpfen wir entschieden. Wir ergreifen Maßnahmen, um die Herstellung von Arzneimitteln inklusive der Wirk- und Hilfsstoffproduktion nach Deutschland oder in die EU zurückzuverlagern.“

Hexal

Die dargestellten Marktmechanismen und Steuerungsinstrumente im hochkomplexen Biosimilar-Markt ermöglichen aktuell eine wirtschaftliche und nachhaltige Versorgung mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. Die durch den Gesetzgeber angestrebte automatische Substitution von Biologika in der Apotheke birgt die große Gefahr, das sensible Zusammenspiel der einzelnen Faktoren negativ zu beeinträchtigen und in der Folge die Liefer- und Versorgungssicherheit sowie eine stabile Patientenversorgung massiv zu gefährden.

[...] Die Entwicklung, Zulassung und Produktion von Biosimilars erfordern deutlich höhere Investitionskosten und -aufwände als analoge Prozesse bei klassisch generischen Produkten. Biosimilars werden auf Basis derselben Standards und Ansprüche an pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zugelassen wie alle biologischen Arzneimittel [186]. Das erfordert konkret z. B. randomisiert-kontrollierte klinische Studienprogramme, um die

Vergleichbarkeit des spezifischen Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel in mindestens einer sensiblen Indikationsstellung nachzuweisen.

Die aktuell gültigen Rahmenbedingungen des Biosimilar-Marktes schaffen einen für diesen komplexen Markt der biologischen Arzneimittel notwendigen Raum für Planungssicherheit und Investitionen in neue biosimilare Wirkstoffentwicklungen. Ein starker Produktionsstandort für biologische Arzneimittel in Deutschland und Europa schafft nachhaltig Liefer- und Versorgungssicherheit. Vor allem für die Versorgung von Patienten im sensiblen Therapieumfeld von schwerwiegenden chronischen Erkrankungen mit parenteraler Applikation spielt die Arzneimittel- und Versorgungssicherheit eine bedeutende Rolle. Adäquate regulatorische Rahmenbedingungen, die die Leistungsfähigkeit der biotechnologischen Industrie sicherstellen, sind eine entscheidende Grundvoraussetzung für zukünftige Entwicklungen und Investitionen in neue Biosimilar-Märkte, die auch langfristig eine signifikante Entlastung der GKV mit sich bringen.

Die Entwicklung und Produktion von Biologika bzw. Biosimilars ist heute global diversifiziert. Im Jahr 2020 ist der Versorgungsanteil von in der EU für den deutschen Markt produzierten Biosimilars mit einem Anteil von 56% an den eingesetzten Tagestherapiedosen weiterhin sehr hoch [187]. Durch die nun geplante automatische Substitution von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln in der Apotheke und die nachgelagert zu erwartenden exklusiven Rabattvertragsausschreibungen durch die Krankenkassen ist die Gefahr groß, dass sich die Produktion von biotechnologischen Arzneimitteln aufgrund des zu hohen Kostendrucks weiter in den asiatischen Raum verlagert und dort analog wie bei Generika langfristig regionale Klumpenrisiken in den Lieferketten entstehen, die die Versorgungssicherheit gefährden. Strukturelle Kostennachteile europäischer Produktion können im Zweifel in rein preisdiktieren Ausschreibungen nicht mehr vs. asiatischer Konkurrenz kompensiert werden.

Die Diskussion um die Apothekensubstitution hat auch mit Blick auf den aktuellen Koalitionsvertrag der amtierenden Bundesregierung einen geopolitischen Aspekt, der in der konkreten Umsetzung nicht außer Acht gelassen werden sollte. Dem G-BA kommt insofern in der Umsetzung des gesetzlichen Mandats zur Apothekensubstitution von Biologika bei der Austeriarung von Anforderungen an die Versorgungssicherheit auf der einen Seite und an die Wirtschaftlichkeit in diesem Versorgungsbereich auf der anderen Seite eine besondere Verantwortung zu.

Dies umso mehr, als dass die oben beschriebenen Marktmechanismen und Steuerungsinstrumente sehr gut funktionieren und bereits heute sicherstellen, dass vorhandene Wirtschaftlichkeitspotentiale von Biologika und speziell Biosimilars nachhaltig gehoben werden. Eine grundlegende Voraussetzung dafür ist ein funktionierender Wettbewerb und in der Konsequenz Anbieter Vielfalt. Die bereits erwähnten exklusiven Rabattvertragsausschreibungen, die in der Folge einer automatischen Substitution von Biologika in der Apotheke zu erwarten sind, bewirken aber genau das Gegenteil: die Anbieter Vielfalt wird langfristig geschwächt und es droht die Marktkonzentration auf einige wenige Hersteller. Potenzielle Lieferengpässe einzelner Unternehmen können von anderen Anbietern nicht kompensiert werden, da die Produktionsflexibilität für Biologika in keiner Weise mit den Gegebenheiten im Generikamarkt zu vergleichen ist. In der Stellungnahme des Bundesrates zum Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung [123] wurde auf diesen Zusammenhang bereits explizit hingewiesen: *„Der Bundesrat weist darauf hin, dass der verstärkte Preisdruck durch die Austauschbarkeit mittelfristig dazu führen könnte, dass Biosimilars analog zu Generika nicht mehr kostendeckend in Europa produziert werden können, Deutschland auch abhängig vom Import von Biosimilars wird und Liefer- und Versorgungsengpässe die Folge sein könnten“*.

[...] Biosimilars sorgen nicht nur für eine finanzielle Entlastung der GKV, sie ermöglichen zudem betroffenen Patienten einen umfassenderen Zugang zu biologischen Arzneimitteln. In der

bekannten PHARAO-Studie der KV Bayern wurde bereits am Beispiel der Therapie von Rheuma-Patienten aufgezeigt, dass sich aufgrund der Markteinführung von Biosimilars in Bayern die Wartezeit auf eine biologische Arzneimitteltherapie von durchschnittlich 7,4 Jahren im Jahr 2015 auf unter 1 Jahr im Jahr 2018 reduziert hat. Bemerkenswerterweise geht der Anstieg an versorgten Patienten nicht mit einer steigenden Gesamtbelastung an Arzneimittelausgaben in diesem Bereich einher. Vielmehr ist das Gegenteil der Fall, wie das Beispiel einer Auswertung der AOK Niedersachsen zu Adalimumab zeigt: 2010 wurden nur etwa knapp 1.000 Versicherte der AOK Niedersachsen mit Adalimumab behandelt. Einerseits bedingt durch Indikationserweiterungen, aber vielmehr aufgrund des Markteintritts von Biosimilars konnte die Anzahl der mit Adalimumab behandelten Patienten in 2020 auf 3.170 erweitert werden. Bemerkenswerterweise geht der Anstieg der Patientenzahlen um 24% zwischen 2018 und 2019 sowie nochmals 15% im Folgejahr mit rückläufigen Gesamtausgaben einher, ablesbar an einer Reduktion der Tagestherapiekosten von 64,29 € in 2010 auf 39,91 € im 4. Quartal 2020 [180].

Medice

Der Vertreter von MEDICE regt im Rahmen der Anhörung an angesichts des steigenden Kostendrucks auf die Industrie und den aktuell unberechenbaren Rahmenbedingungen das Verfahren zu verschieben.

Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke

Die Möglichkeit des Austausches von biologischen Arzneimitteln durch Apotheken wird dazu führen, dass die GKV für diese Substanzen Verträge nach § 130a Abs. 8 und 8a SGB V und insbesondere auch Exklusivverträge nach diesen Normen abschließen werden. In der Folge wird sich die Zahl der im Markt befindlichen Biosimilars bzw. die jeweilig verfügbaren Mengen der Präparate nicht berücksichtigter Anbieter reduzieren. Eine schnelle Nachproduktion im Falle von Lieferschwierigkeiten wird nicht möglich sein. Es ist fraglich, ob die Anbieter generell aus Kostengründen in der Lage sein werden, die Entwicklung und Produktion in Europa oder Nordamerika aufrechtzuerhalten. Vor dem Hintergrund der aktuellen geopolitischen Veränderungen wäre das jedoch dringend geboten, um die Versorgungssicherheit in Deutschland und Europa für die Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Weiterhin ist es fraglich, ob zukünftig die Ausbietung neuer Biosimilars, die dann unmittelbar nach Markteinführung dem Preiswettbewerb durch Rabattverträge ausgesetzt wären, noch wirtschaftlich möglich sein wird. Bei einem Gesamtvolumen von ca. 1,8 Mrd. € p. a. entfallen auf 31 im Markt befindliche Biologika, die potenziell in der Zukunft als Biosimilars auf den Markt kommen könnten, jeweils weniger als 200 Mio. € Umsatz p. a. pro Substanz [199]. Insofern kann eine solche Entwicklung weder aus Sicht der Patienten noch aus Sicht der GKV, der PKV oder der Industrie gewünscht sein.

[...] Das oben beschriebene Szenario wird jedoch zu einer entscheidenden Veränderung des Marktumfeldes führen und stellt damit eine Bedrohung der Versorgungssicherheit und -qualität beim breiten Einsatz von Biosimilars dar. Insbesondere im Indikationsbereich der Hämatologie/Onkologie besteht die Gefahr, dass ein durch Rabattverträge verursachter Lieferabbruch den Therapieerfolg in Frage stellt.

Das begründet sich wie folgt: Die Versorgung von Krebspatienten erfolgt in tief integrierten multiprofessionellen Versorgungsketten. Diese bestehen aus sektorenübergreifender ärztlicher Betreuung (Diagnostik, Chirurgie, Bestrahlung, Chemotherapie), psychoonkologischer Betreuung, Pflege und eben der pharmazeutischen Betreuung. Im Gegensatz zu reiner Produktversorgung z. B. im Rahmen einer ambulanten Versorgung mit Generika gegen Hypertonie o. Ä., sind diese Versorgungsketten sehr zeitkritisch. Das betrifft wegen knapper Ressourcen in der Pflege und bei Ärzten sowohl die organisatorisch/logistische Seite der Versorgung als insbesondere auch die medizinische Seite. Der Abriss von Lieferketten z. B. für Biosimilars in der Onkologie würde dazu führen, dass diese komplexen Versorgungsketten massiv gestört werden würden und ggf. zusammenbrechen. Eine

Verzögerung oder Unterbrechung einer onkologischen Therapie mit kurativem Ansatz (z. B. beim adjuvanten Einsatz von Trastuzumab beim HER2+++ Mamma-Ca) kann letale Folgen für die Patientin haben. Eine solche Situation, sofern sie durch politische Markteingriffe oder das Verhalten von Kostenträgern verursacht wird, ist ethisch durch nichts zu rechtfertigen, schon gar nicht durch Kostendruck bei Krankenkassen.

In diesem Zusammenhang verweisen wir auf BT-Drucksache 18/11449 zu Nr. 7 (§ 129 SGB V) zum GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz AMVSG [210]. Im Vorfeld des Gesetzgebungsverfahrens zum AMVSG haben Exklusivausschreibungen der Versorgung mit parenteralen Zubereitungen in der Onkologie durch die GKV erhebliche Versorgungsprobleme verursacht. Das hat dazu geführt, dass durch dieses Gesetz die Möglichkeit für Krankenkassen mit Apotheken Exklusivverträge zur Versorgung mit parenteralen Zubereitungen in der Onkologie zu schließen, abgeschafft wurde (Streichung § 129 Abs. 5c S. 3 (alt) SGB V). Begründet wurde das dadurch, dass Krebspatientinnen und Patienten darauf vertrauen können müssen, dass die an ihrer Versorgung beteiligten Heilberufe gut zusammenwirken, damit die zu verabreichenden Medikamente therapiegerecht zur Verfügung stehen. Genau dieses im AMVSG umgesetzte gesetzgeberische Ziel, sehen wir durch die absehbaren Konsequenzen aus von uns kritisierten Positionen der vorliegende Beschlussvorlage i. V. m. § 130a Abs. 8a SGB V und den geopolitischen Veränderungen als stark gefährdet an.

ratiopharm

Wie man bereits bei vielen generischen Wirkstoffen gesehen hat, führt ein rabattvertragsgesteuertes System der automatischen Apothekensubstitution zu einem starken Preisverfall, der nur noch eine Wirkstoffverlagerung in Länder wie z. B. Indien und China als rentabel erscheinen lässt. Im Zuge der Diskussion über Lieferengpässe und auch über die Stabilität von Lieferketten hat zu der Erkenntnis geführt, dass eine Rückführung der Arzneimittel- und Wirkstoffproduktion nach Europa anzustreben ist. Das nun durch den Entwurf des § 40b zu etablierende System führt jedoch in eine ganz andere Richtung.

Sanofi

Liefer- und Versorgungssicherheit sind langfristig zu sichern. Die am starken Produktionsstandort Deutschland vorhandenen Kapazitäten und Expertisen dürfen nicht fahrlässig durch kurzfristig angelegte Sparmaßnahmen nachhaltig geschwächt werden.

STADApHarm

Im Bereich der Generika hat eine intensive Regulierung, die sich nur auf den niedrigsten Preis konzentriert, zu einer Verlagerung von Produktionskapazitäten aus Deutschland und einem gefährlichen Herstellungsmonopol geführt. Biosimilars sind in Deutschland stark gewachsen und bereits schnell verfügbar [211]. Damit funktioniert der Wettbewerb und bedarf keiner weiteren politischen Eingriffe, wie etwa einer automatischen Substitution in Apotheken. Unabhängig davon sollten medizinisch sinnvolle Ersteinstellungen/Switches am Patienten immer möglich sein. Ärzte sollen auch weiterhin in der Lage sein, den Wirkstoff in ein Produkt mit patientenrelevanten Vorteilen (verbessertes Verabreichungsweg, reduzierte anwendungsbedingte Nebenwirkungen) zu überführen ohne ein inflationäres Setzen von Autidem Kreuzen. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass Rabattverträge im Generikamarkt vielfach zu einer Marktverengung geführt haben, die die Versorgung im Falle von Lieferengpässen anfällig werden lässt. Hier hat sich gezeigt, dass der Erhalt von Anbietervielfalt für die Versorgung wichtig ist. Exklusive Rabattverträge mit den gesetzlichen Krankenversicherungen in Folge der automatischen Substitution gefährden die Versorgungssicherheit und sorgen für eine Marktverengung in allen Produktionsstufen. Denn wenn nur ein einziger Hersteller die Versorgung sichert, wird die Liefersicherheit fragil. Dies

210 BT-Drucksache 18/11449

211 AG Pro Biosimilars: Monatliche Marktdaten AG Pro Biosimilars 03/2022

https://probiosimilars.de/app/uploads/2022/05/Marktdaten-Biosimilars_Maerz-2022.pdf

kann enorme Auswirkungen auf einen Markt haben, dieser bereits wenig Hersteller – im Vergleich zu Generika – umfasst und die Lieferketten komplexer und länger sind als bei Generika. Daher ist es angeraten die Open-House Modelle beizubehalten.

Viatrix

Es ist nicht auszuschließen, dass die zuvor genannten Herausforderungen noch verschärft werden, wenn Krankenkassen die Austauschbarkeit von Biologika für exklusive Wirkstoffausschreibungen zum Abschluss von Rabattverträgen nach § 130a Absatz 8 SGB V nutzen. Die in diesem Zusammenhang zu erwartende Marktkonzentration hat für den wesentlich wettbewerbsintensiveren Generika-Markt das im März 2019 vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie veröffentlichte Gutachten *„Zehn Jahre Arzneimittel-Rabattverträge – Wird der Leistungsanspruch des Patienten noch erfüllt?“* belegt.

Dieses Gutachten untersucht den Einfluss der Rabattverträge ab 2008. 2008 ist deshalb als Vergleichsmaßstab entscheidend, weil ab diesem Jahr die Verknüpfung der Rabattverträge mit einer entsprechenden Substitutions-Pflicht ihre volle Wirkung entfaltet hatte, also der gleichen Regelung, wie sie jetzt für den Biosimilar-Markt geplant ist. Danach entfielen 10 Jahre nach Einführung dieser Regelung, also im Jahr 2017, 71% aller Umsätze von rabattierten Arzneimitteln auf lediglich 10 Unternehmen. Zudem hatten in dem Jahr die Produktgruppen mit einer hohen Konzentration einen Marktanteil von 89,3%, während dieser Anteil noch im Jahr 2008 lediglich 63,3% betrug [212].

Daher wäre es für eine gesicherte und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten mit biologischen Arzneimitteln erforderlich, für den Fall einer Rabattvertragsausschreibung zur Vermeidung dieser Konsequenz ein Mehrfachzuschlagsystem vorzugeben, soweit es im Hinblick auf die Angebotssituation als notwendig erscheint.

ABDA / AMK

Die ABDA sieht zudem das Risiko, dass die durch die vorgesehene Möglichkeit des Austauschs von Biologika in einem versorgungssensiblen Bereich der Einsatz von Rabattverträgen zur Steuerung der Versorgung durch die gesetzlichen Krankenkassen befördert wird. Es drohen negative Konsequenzen für die Breite und die Verlässlichkeit des Angebots, wie sie zunehmend schon im ‚klassischen‘ Generikabereich anzutreffen sind.

[...] Die AMK mahnt, die Versorgungs- und Liefersicherheit für Patientinnen und Patienten im Bereich der Biologika/Biosimilars nicht aufgrund einer Rabattvertrags-gesteuerten Marktkonzentration sowie nachgelagerter Adaptionsprozesse (z. B. Verlagerung von Produktionskapazitäten in das außereuropäische Ausland) zu gefährden.

vfa

Die Substitution in der Apotheke konterkariert darüber hinaus das erklärte Ziel der Bundesregierung, Deutschland zum international führenden Biotechnologie-Standort zu machen. Ein Europa, das auf technologischen Fortschritt und auf hohe Umweltstandards bei der Produktion setzt, muss sich als Standort für die Hochtechnologieproduktion von Arzneimitteln weiter etablieren sowie die Lieferketten festigen. In diesem Sinne ist im Koalitionsvertrag festgehalten: „Wir stellen die Versorgung mit innovativen Arzneimitteln und Impfstoffen sicher. Die Engpässe in der Versorgung bekämpfen wir entschieden. Wir ergreifen Maßnahmen, um die Herstellung von Arzneimitteln inklusive der Wirk- und Hilfsstoffproduktion nach Deutschland oder in die EU zurück zu verlagern.“

Ein starker Produktionsstandort ist eine entscheidende Voraussetzung für Liefer- und Versorgungssicherheit sowie für Investitionen und Innovationen. Die dafür in Deutschland vorhandenen Kapazitäten und Expertisen dürfen nicht fahrlässig durch kurzfristig angelegte

212 Kozianka W., Hußmann N. (2019): Zehn Jahre Arzneimittel-Rabattverträge – Wird der Leistungsanspruch des Patienten noch erfüllt?

Sparmaßnahmen nachhaltig geschwächt werden. Überzogene Kostendämpfung dürfte sich jedoch nachteilig auf den weiteren Ausbau und die Neuansiedlung biopharmazeutischer Produktionskapazitäten in Deutschland und Europa auswirken und eine Abhängigkeit von der Produktion in Asien nach sich ziehen, wie sie in der Generikabranche heute bereits existiert.

VZA

Es geht für die Patienten in den Indikationsbereichen Onkologie/Hämatologie, Rheumatologie, Multiple Sklerose und andere Autoimmunkrankheiten durchweg um schwere Erkrankungen. Die ärztlich verordnete, mit dem Patienten abgestimmte Therapie muss zuverlässig in der Apotheke abgegeben bzw. in parenteralen Zubereitungen hergestellt und an den applizierenden Arzt übergeben werden können. Dafür braucht es u. a. ausreichende Mengen der verfügbaren Biologika auf dem Markt.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVs/Kompetenznetz Darmerkrankungen

[...] Abschließend möchten wir auch darauf hinweisen, dass zusätzlich zu den oben dargestellten medizinischen, wissenschaftlichen, wirtschaftlichen und organisatorischen Bedenken der geplanten Restrukturierung die Nachhaltigkeit fehlt. Selbst wenn die geplanten Strukturveränderungen zu einer kurzfristigen weiteren Kostenreduktion für Biosimilars führen würden, wäre die Konsequenz eine Konsolidierung und eine mittelfristige Abwanderung der pharmazeutischen Kompetenzträger in Regionen außerhalb Europas. Da Immuntherapeutika einer der größten Kostenfaktoren in der Ausgabenliste der GKV sind, ist eine Steuerungsmöglichkeit einheimischer Industrieunternehmen unerlässlich. Dieses betrifft sowohl den Erhalt biotechnologischer Kompetenzen, die Fortführung einer innovationsfördernden Konkurrenzsituation als auch die Retention von Gesundheitsausgaben im europäischen Wirtschaftskreislauf.

[...] Ein weiterer ungünstiger Punkt bei einer solchen allein an den Kosten orientierten Austauschbarkeit von Biologika auf Apothekenebene wäre eine Zunahme des verstärkten Preisdrucks und der Konkurrenz innerhalb der pharmazeutischen Industrie, was für den Biopharmaziestandort Europa eine erhebliche Schwächung bedeuten und zur Konsequenz haben könnte, dass sich die Versorgungssicherheit von Biologika in Deutschland/Europa zunehmend verschlechtert, da es dann eventuell zur Verlagerung von Produktionsstätten nach Asien sowie zu Lieferengpässen kommen könnte. Deutschland hätte hier auch das Risiko einer Einzellösung innerhalb der EU, da diese automatische Substitution von Biologika in nahezu allen Mitgliedsstaaten nicht erlaubt ist. Innovation muss in diesem Zusammenhang auch honoriert werden.

3.6.7 Haftungs- und Patentrechtsansprüche

AbbVie

Im vorherigen Kapitel wurde bereits die einseitige Erweiterung der Überwachungspflicht von Ärzten beleuchtet. Dies klärt jedoch nicht, wer bei möglichen Gesundheitsschäden der Patienten im Falle der automatischen Substitution zu haften hat.

Nach aktueller Gesetzeslage wäre nicht klar, wer bei Gesundheitsschäden haftet, die auf den Austausch von Biologika in der Apotheke zurückzuführen sind [213]. Demnach würden unbekannte Risiken beim Einsatz von Biosimilars daher zulasten des geschädigten Patienten gehen, der keine Ansprüche geltend machen könnte. Zu dieser Schlussfolgerung kommt ebenfalls Dr. Christian Stallberg in seinem Artikel „Regulatorische Herausforderungen einer automatischen Substitution von Biologika auf Apothekenebene – Wo liegen die Probleme?“ –

213 Nitz, G. (2021): Biosimilarverordnung, -substitution und Haftung

erschienen in market access & health policy 03/2022 [214]. Im Folgenden die wesentlichen Punkte der Ausarbeitung:

Der G-BA würde nur dann haften, wenn der Geschädigte nachweisen könnte, dass der G-BA mit der Feststellung der automatischen Substitution den medizinischen Standard unterschreitet. Dies wäre der Fall, wenn nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin von Unterschieden zwischen Original-Biologika und Biosimilars auszugehen ist, die im Fall eines Austauschs nicht nur bei Vorliegen patientenindividueller Besonderheiten, sondern regelmäßig oder für Indikationsgebiete oder relevante Patientengruppen mindestens zu Gesundheitsgefährdungen führen können. Nicht bekannte Risiken gehen ausschließlich zulasten der Patienten. Ein Anspruch gegen den G-BA fällt zudem gegen den des Arztes zurück, wenn dieser im Einzelfall wegen von ihm zu erkennender Risiken die Substitution hätte ausschließen müssen.

Eine Haftung der Apotheker scheidet regelhaft aus, da sie bindende rechtliche Vorgaben umsetzen. Hiervon wäre nur dann abzuweichen, wenn für sie ein besonderes Gesundheitsrisiko bei einem Patienten durch die Substitution erkennbar wäre.

Das theoretisch größte Haftungsrisiko liegt beim Arzt, wenn er sich bei einer Verordnung nicht dazu entscheidet das aut-idem-Kreuz zu setzen und damit den Austausch in der Apotheke zu verhindern. Der Arzt dürfte wegen der G-BA-Entscheidung pro automatische Substitution allerdings davon ausgehen, dass ein Austausch im Regelfall dem medizinischen Standard entspricht. Er haftet jedoch für die Beurteilung der erkennbaren Besonderheiten im Einzelfall.

AMGEN

Das pharmazeutische Unternehmen haftet nach dem Arzneimittelgesetz nicht für eine Anwendung außerhalb der Zulassung; die verordnende Ärztin / der verordnende Arzt haften ebenfalls nicht für Schäden, die Patient:innen erleiden, weil sie ein Arzneimittel außerhalb der verordneten Indikation angewandt haben. Somit bleibt alleine die Apotheke als Haftungsgegner für Schäden, die Patient:innen durch das von der Apotheke ausgewählte und abgegebene Arzneimittel erleiden.

Lilly

Bislang bleibt aus der Sicht von Lilly zudem weiterhin offen, wie die Verantwortlichkeiten im Falle von Haftungsfragen nach einer automatischen Substitution gestaltet sind.

Medac

Wie eingangs erwähnt ist medac auch pharmazeutischer Unternehmer von Arzneimitteln, die als Komedikation von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln zugelassen und/oder vorgeschrieben sind. Beispielhaft seien hier nur die sogenannten TNF α -Hemmer wie Infliximab, Etanercept oder Adalimumab in Kombination mit Methotrexat gegen Rheumatoide Arthritis angeführt. Allesamt sind sehr wirksame Medikamente, die Kombination erst recht. So kommt es als Folge auch zu Nebenwirkungsmeldungen und leider gelegentlich auch zu haftungsrechtlichen Fragestellungen.

medac fordert deshalb den G-BA auf, die Regeln über einen Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken so festzulegen, dass sowohl die Anbieter von Biologika/Biosimilars als auch unser pharmazeutisches Unternehmen als pharmazeutischer Unternehmer vielfältiger Komedikation einerseits die gesetzlichen und behördlichen Pflichten erfüllen und andererseits im strittigen Fall auch die unternehmerischen Rechte wahren kann.

Novo Nordisk

Mit Blick auf mögliche haftungsrechtliche Implikationen gehen aufgrund der hohen Anforderungen an eine Amtshaftung des G-BA die Unsicherheiten letztlich zulasten der Patient:innen. Ob sich diese in ihrer Größenordnung schwer abschätzbare Risikoverlagerung auf die Patient:innen durch Einsparungen des GKV-Systems rechtfertigen lassen, erscheint zweifelhaft – zumal in den letzten Jahren durch den Austausch auf Arzzebene bereits hohe Biosimilar-Verordnungsanteile und somit hohe Einsparungen für das GKV-System erreicht wurden.

Viatrix

Eine weitere Herausforderung bei der Umstellung von biologischen Arzneimitteln sind nicht zuletzt haftungsrechtliche Aspekte. In diesem Zusammenhang verpflichtet § 630c Abs. 2 Satz 1 BGB die Verordner zu einer angemessenen Kommunikation mit den Patienten: „Der Behandelnde ist verpflichtet, dem Patienten in verständlicher Weise zu Beginn der Behandlung und, soweit erforderlich, in deren Verlauf sämtliche für die Behandlung wesentlichen Umstände zu erläutern, insbesondere die Diagnose, die voraussichtliche gesundheitliche Entwicklung, die Therapie und die zu und nach der Therapie zu ergreifenden Maßnahmen.“ Die Umstellung eines biologischen Arzneimittels ist eine wesentliche Änderung einer laufenden Therapie im Sinne des § 630c BGB und erfordert daher eine ärztliche Erläuterung. Eine eingehende Beratung ist bei der Umstellung von biologischen Arzneimitteln in ganz besonderem Maße erforderlich, weil biologische Arzneimittel weitreichende Wirkungen auf das Immunsystem entfalten. Auch sozialrechtliche Anforderungen, hier die Umstellung auf ein preisgünstigeres Biologikum, entbindet die Verordner nicht von ihrer Sorgfaltspflicht und somit auch nicht von ihrer Haftung [215,216].

[...] Der G-BA hat daher nicht undifferenziert alle Wirkstoffe und deren Indikationen in die Regelungen zur Substitution einzubeziehen, sondern nur insofern, als keine andere Möglichkeit vorhanden ist, den Regelungszweck der Substitution zu erfüllen. Eine entsprechende Abwägung ist nicht erkennbar und Regelungsalternativen sind nicht geprüft worden. Dies gilt umso mehr, als dass die Regelung gemäß § 129 Abs. 1a SGB V massiv in die Rechte und geschützten Rechtspositionen der pharmazeutischen Hersteller eingreift [217].

Dies führt in letzter Konsequenz zur Rechtswidrigkeit der entsprechenden Umsetzungsmaßnahmen und eröffnet den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Haftungsansprüche im Hinblick auf die Verletzung ihrer Rechte.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

[...] Diese Probleme würden sich potenzieren, wenn die automatische Substitution durch die Apotheke dann erfolgt, wenn das abzugebende Arzneimittel lediglich „für ein gleiches Anwendungsgebiet“ (Position A) zugelassen ist. Dies würde nicht nur die bereits aufgeführten medizinischen negativen Konsequenzen für Patientinnen und Patienten mit sich bringen, sondern könnte sowohl den Patentschutz für Arzneimittel mit mehreren (noch geschützten) Indikationen allgemein als auch die durch die im Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden garantierte Marktexklusivität unterminieren („wilde Substitution“). Für derartige Fallgestaltungen muss also der G-BA Sorge dafür tragen, dass eine Substitution in den geschützten Indikationen ausgeschlossen wird. [...]

Pro Generika / AG Pro Biosimilars

215 Neu J.: Haftungsfragen. Saarländisches Ärzteblatt 2013; 8:11-14.

216 Schirmer HD., Hübner M.: Ärztliche Dokumentationspflichten: Das Ende der Fahnenstange. Dtsch Arztebl 2009; 106(48): A-2408 / B-2073 / C-2013.

217 Gaßner M.: Verwendungspatente im Darknet der GKV gefangen: zu den Konsequenzen der systematischen Verletzung geistigen Eigentums durch die Gesetzliche Krankenversicherung, PharmR 2021, S. 53.

Ungeklärt sind weiterhin die mit der Position A [Anm. des G-BA: § 40b (neu) Absatz 1 Satz 3] verbundenen haftungsrechtlichen Fragen. Die Regelungen der AM-RL setzen zum Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und somit die Haftung durch den pharmazeutischen Unternehmer voraus. Einer vergleichbaren Regelung mangelt es der Position A, die zur Folge hätte, dass die Haftungsrisiken in unangemessener Weise an die Leistungserbringer übertragen werden.

vfa

Diese Unterschiede sind zum einen darauf zurückzuführen, dass ein Biosimilar-Hersteller nicht alle Indikationen des Referenzprodukts per Extrapolation bei der europäischen Zulassungsagentur EMA beantragt/beantragen muss. Zum anderen sind auch unterschiedlich lange Patentlaufzeiten für die verschiedenen Indikationen ein Grund, sodass ein Austausch in der Apotheke – wenn nur ein Anwendungsgebiet übereinstimmen muss – zu nicht tolerierbaren Patentrechtsverletzungen führen kann.

VZA

Im Bereich der Abgabe der Biologika als Fertigarzneimittel an den Patienten ist hinsichtlich der Frage der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete der Position B1 + B2 klar der Vorzug zu geben, da Apotheken andernfalls in patentrechtliche Auseinandersetzungen geraten. Sie sollten auch nicht durch untergesetzliches Recht des G-BA zu solchen Patentverstößen angehalten werden (vgl. Gaßner, PharmR 2021, 53 ff. und Beschlüsse des OLG Düsseldorf zur Relevanz von Patentrechten als Eigentumsrecht, Beschluss v. 01.12.2015, VII-Verg 20/15, Rn. 32; Beschluss v. 21.04.2021, VII-Verg 1/20 [217]).

[...] Nicht selten ist den Apotheken wegen der Schwere der Erkrankung des Patienten, der mit Biologika behandelt wird, auch die konkrete Indikation bei der Abgabe eines Fertigarzneimittels bekannt. Die Apotheken in solch einem Fall anzuhalten, diese Arzneimittel patentrechtswidrig und arzneimittelrechtlich betrachtet als Off-Label-Use abzugeben, obwohl es zugelassene Präparate für die Indikation des jeweiligen Patienten gibt, birgt zusätzlich die Gefahr der Haftung der Apotheke für den Off-Label-Use mit sich.

3.6.8 Pharmakovigilanz, Sicherstellung der Nachvollziehbarkeit und Dokumentation

AbbVie

Eine Konsequenz der automatischen Substitution von Biologika besteht darin, dass die langfristige Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz von biologischen Arzneimitteln und damit die Patientensicherheit nicht in der jetzigen Form aufrechterhalten werden können.

Die Sicherheitsprofile neuartiger Arzneimittel und Biologika werden nach Markteintritt über mehrere Jahre mit Hilfe von Registern, in denen der behandelnde Arzt die Sicherheit des verordneten Biologikums beobachtet und dokumentiert. Dies ist jedoch nur möglich, wenn Nebenwirkungen vom Arzt eindeutig einem Arzneimittel zugeordnet werden können. Im Falle der automatischen Substitution könnte es zur Situation kommen, dass nicht eindeutig zu verifizieren ist, welches Arzneimittel mögliche Nebenwirkungen überhaupt verursacht hat.

Der G-BA kommt selbst zur Feststellung, dass Register eine große Relevanz in der Arzneimittelsicherheit spielen. In der zusammenfassenden Dokumentation zum Beschluss des § 40a AM-RL schreibt der G-BA: „Aus Sicht des G-BA sind Beobachtungsstudien bzw. Register zur Gewinnung von Daten zur Arzneimittelsicherheit neben dem Spontanmeldesystem von Bedeutung.“ Des Weiteren erklärt er, dass bei einer Umstellung von Biologika in der Apotheke die Chargenbezeichnung entsprechend dokumentiert werden würde. Allerdings wird im aktuellen Beschlussentwurf nicht näher darauf eingegangen, von wem und in welchem System die Chargenbezeichnung dokumentiert werden soll. Unabhängig davon existiert weiterhin die Problematik der nicht geklärten Verantwortung bei Nebenwirkungsmeldungen.

Alternative technische Lösungsansätze, wie etwa die elektronische Patientenakte (ePA), können Register nicht ersetzen. Dies liegt unter anderem daran, dass sie nicht von allen Patienten genutzt wird – weder jetzt noch in Zukunft. Patienten müssen dem Service aktuell aktiv beitreten (opt-in) [218]. Aufgrund der Datenschutz-Grundverordnung ist davon auszugehen, dass auch zukünftig keine verpflichtende Teilnahme von Patienten am Service der ePA vorgeschrieben werden kann. Höchstens ein „opt-out“-Modell wäre vorstellbar, welches Patienten die Möglichkeit des Austritts bietet. Auch in diesem Fall könnte keine lückenlose Dokumentation von Chargennummer und/oder Nebenwirkungen über technische Wege sichergestellt werden.

Der G-BA erkennt die Relevanz von langfristiger Patienten- und Arzneimittelsicherheit, die mit Hilfe von Registern sichergestellt wird. Mit der Einführung der automatischen Substitution von Biologika in der Apotheke hebt der G-BA faktisch die Rolle von Registern bei der langfristigen Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln aus. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker lehnt in seinem Positionspapier vom 2. März 2022 [116] die automatische Substitution aufgrund der Patienten- und Arzneimittelsicherheit entschieden ab und begründet dies ausführlich.

[...] Seit 2013 werden Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen, in allen EU-Mitgliedstaaten mit dem sogenannten *schwarzen Dreieck* gekennzeichnet [219]. Der Bedarf an zusätzlicher Überwachung für Arzneimittel entsteht dadurch, dass für sie noch nicht ausreichend Informationen über deren Sicherheit zur Verfügung stehen. Die regulatorische Verpflichtung zur besonderen Überwachung dient der Patientensicherheit.

Eine vollständige Auflistung aller Arzneimittel (inkl. Biologika und Biosimilars) stellt die European Medicines Agency auf Ihrer Webseite zur Verfügung [117]. Darin wird ersichtlich, dass es bei Biologika zu regulatorischen Unterschieden kommt: Bei zahlreichen Wirkstoffen fallen die Original-Biologika und deren wirkstoffähnlichen Biosimilars vereinzelt nicht unter die Regelung des schwarzen Dreiecks. Produkte, die unter diese Regelung fallen, stehen unter einer vorgeschriebenen erhöhten Überwachung. Dieser regulatorische Unterschied zwischen wirkstoffähnlichen Produkten muss bei Überlegungen zur automatischen Substitution von Biologika beachtet werden. Die Rechtslage zur beschriebenen Situation ist dabei aktuell völlig ungeklärt.

Grundsätzlich ist nicht geklärt, wer für die Meldung von unerwünschten Nebenwirkungen verantwortlich wäre, sollte die automatische Substitution von Biologika in der Apotheke erlaubt werden. Die Therapieentscheidung liegt beim behandelnden Arzt. Folgerichtig lässt sich ableiten, dass ihm die Verantwortung obliegt, Nebenwirkungen hauptverantwortlich zu melden. Apotheker und Patienten haben zwar grundsätzlich ebenfalls die Möglichkeit dazu, es scheint jedoch offensichtlich, dass die- oder derjenige dafür verantwortlich ist, die über die Therapie bestimmen und diese zu überwachen haben.

Im Fall von wirkstoffähnlichen Produkten, bei denen nur manche mit dem schwarzen Dreieck versehen sind und andere nicht, ergeben sich weitere rechtliche Fragestellungen. Verordnet ein Arzt ein Biologikum, welches nicht unter besonderer Beobachtung steht, kann es dazu kommen, dass in der Apotheke ein Biologikum abgegeben wird, welches hingegen unter besonderer Beobachtung steht. Diese Konstellation würde dazu führen, dass der Arzt mögliche Nebenwirkungen dem falschen Produkt zuordnet, da er nicht wissen kann, welches Produkt der Patient erhalten hat.

Von noch größerer Relevanz für Ärzte ist die Tatsache, dass in oben beschriebener Konstellation Apotheken den rechtlichen Pflichtenkreis der verordnenden Ärzte einseitig erweitern, wenn sie das verordnete Original gegen ein Biosimilar austauschen würden, das

218 Bundesministerium für Gesundheit (2021): Die elektronische Patientenakte (ePA).

219 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung.

unter zusätzlicher Überwachung steht. Weitere haftungsrechtliche Konsequenzen können nicht ausgeschlossen werden.

Hexal

Pharmakovigilanz beschreibt die Identifizierung von unerwünschten Ereignissen während der routinemäßigen klinischen Anwendung eines Arzneimittels und ist für die Gewährleistung der Patientensicherheit von wesentlicher Bedeutung [220].

Mit der Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz hat die Europäische Kommission die Mitgliedsstaaten verpflichtet, u. a. durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, dass bei Berichten über vermutete Nebenwirkungen durch biologische Arzneimittel diese eindeutig zu identifizieren sind, wobei der Name des Fertigarzneimittels und die Herstellungscharge exakt angegeben werden sollen [118].

Zudem besagt § 62, Absatz 2 Arzneimittelgesetz dass *„die zuständige Bundesoberbehörde durch Sammeln von Informationen und erforderlichenfalls durch Nachverfolgung von Berichten über vermutete Nebenwirkungen sicherstellen muss, dass alle geeigneten Maßnahmen getroffen werden, um sämtliche biologische Arzneimittel [...], über die Verdachtsfälle von Nebenwirkungen berichtet wurden, klar zu identifizieren sind, wobei der Name des Arzneimittels und die Nummer der Herstellungscharge genau angegeben werden sollen.“*

Ein zukünftiger Austauschprozess biologischer Arzneimittel in der Apotheke hat folglich ausnahmslos sicherzustellen, dass diese Anforderungen eingehalten und übergeordnete Pharmakovigilanzprinzipien nicht verletzt werden.

Aufgrund der inhärenten Chargenvariabilität von Biologika/Biosimilars ist eine Chargendokumentation für die Beurteilung und Rückverfolgung von aufgetretenen Nebenwirkungen dringend erforderlich [220]. Für eine vollständige Dokumentation ist die gezielte Mithilfe der Ärzteschaft erforderlich, um unerwünschte Reaktionen auf ein bestimmtes Arzneimittel bzw. eine bestimmte Charge rückverfolgen zu können. Der Datenfluss der Chargennummer von der Verordnung über die Abgabe in der Apotheke bis zur Zulassungsbehörde ist im Falle einer Substitution auf Apotheken-Ebene nicht sichergestellt im Sinne einer Konformität mit den einschlägigen Richtlinien (Pharmakovigilanz-Anforderungen nach RL 2010/84/EU EU-Durchführungs-Verordnung zu Pharmakovigilanz-Aktivitäten sowie § 62, Absatz 2 AMG).

Zudem ist in § 6 der Musterberufsordnung der Ärzte verankert, dass Ärzte dazu verpflichtet sind, *„die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekanntwerdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und bei Medizinprodukten auftretende Vorkommnisse der zuständigen Behörde mitzuteilen“*. Auch die AkdÄ betont in ihrem Leitfaden zu Biosimilars, dass eine vollständige und qualifizierte Rückverfolgung der Medikamente im Falle einer schweren Nebenwirkung für die patientenindividuelle Behandlung essenziell ist [11].

Im Fall einer automatischen Substitution durch den Apotheker erhält der behandelnde Arzt jedoch standardisiert keine Kenntnis über das Medikament, das in der Apotheke ausgetauscht wird. Somit kann der vorstehend beschriebenen Verpflichtung nicht nachgekommen werden und eine von der europäischen Gesetzgebung klar geforderte Rückverfolgbarkeit bei Meldungen von Nebenwirkungen nicht standardmäßig sichergestellt werden.

Auch der Auftrag von Registern zur Dokumentation von Pharmakovigilanz-Daten wie z. B. dem national als auch international anerkanntem RABBIT-Register in der Rheumatologie, an dem pharmazeutische Unternehmen nach Vorgabe der EMA im Rahmen von RMP Maßnahmen (risk management plan) zur Dokumentation von Pharmakovigilanz als verbindliche Auflage teilzunehmen haben, würde durch eine automatische Substitution konterkariert werden. Die Dokumentation der Patientendaten erfolgt im Rahmen dieses Registers durch den behandelnden Arzt. Hat dieser keine Kenntnis über das – dann in der Apotheke ausgetauschte – Medikament kann er keine lückenlose Dokumentation der Patientendaten vornehmen. Auch eine Evaluierung von Langzeitdaten wäre nicht durchführbar, da durch die automatische Substitution eine adäquat notwendige Verweildauer auf einem spezifischen Medikament einer INN nicht gewährleistet werden kann.

Nur durch eine klar definierte Kommunikations- und Dokumentationsstrategie im Sinne einer sogenannten „closed-loop“ Schleife zwischen allen beteiligten Parteien, kann der Arzt dauerhaft seiner übergeordneten Therapieverantwortung gerecht werden, indem Behandelnder, Patient und Apotheker zur Durchführung der Behandlung synergistisch zusammenwirken [221]. Zur Gewährleistung dieses Anspruchs bedarf es klar strukturierter Prozesse und eines systematischen, standardisierten Vorgehens. Die vorliegende Beschlussfassung des G-BA lässt diese maßgeblichen Aspekte nahezu komplett außer Acht. Selbst die Position B2 [Anm. des G-BA: des Absatzes 4] fordert dazu eine allenfalls lückenhafte und unstandardisierte Regulierung, die den gesetzlichen und regulatorischen Erfordernissen nicht entspricht und auch nicht praktikabel in der Umsetzung erscheint.

Pfizer

Patienten mit rheumatoider Arthritis, die ein Biologikum wie Enbrel® erhalten, werden seit 2001 im deutschen Therapieregister RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie) beobachtet. Seit 2017 werden Patienten mit axialer Spondyloarthritis und Psoriasisarthritis im Therapieregister RABBIT-SpA beobachtet [222]. In beiden Registern werden deutschlandweit Daten zur Langzeitwirksamkeit und insbesondere der Langzeitsicherheit gesammelt. Seit Verfügbarkeit der Biosimilars werden auch Patienten unter Therapie mit einem Biosimilar in RABBIT und RABBIT-SpA beobachtet bzw. wird der Wechsel von einem Original-Biologikum auf ein Biosimilar dokumentiert und ausgewertet. Auf diese Weise tragen diese Register einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der Anwendung von Biosimilars im Praxisalltag. Grundlage für diese Datenanalysen ist die Erfassung der Patientendaten in den teilnehmenden Arztpraxen.

Im Falle einer Substitution von Biologika durch den Apotheker ist jedoch nicht gewährleistet, dass der behandelnde Arzt über einen Therapiewechsel informiert ist. Somit ist ebenfalls nicht gewährleistet, dass die Register über den Therapiewechsel informiert werden. Sollte es also unter Therapie mit einem Biosimilar zu unerwünschten Ereignissen kommen, kann nicht zurückverfolgt werden, unter welchem Präparat diese aufgetreten sind und es erfolgt eine inkorrekte Zuordnung. Selbst wenn bekannt ist, unter welchem Präparat ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist, so ist es bei einem mehrfachen, möglicherweise sogar quartalsweisen Wechsel zwischen Originator und Biosimilars unter Umständen trotzdem nicht möglich einen Kausalzusammenhang zum auslösenden Medikament herzustellen, da unerwünschte Ereignisse mitunter erst verzögert auftreten.

STADApharm

221 AG Pro Biosimilars (2021): Positionspapier der AG Pro Biosimilars zur Substitution von Biologika. https://probiosimilars.de/app/uploads/2021/04/Positionspapier-AG-Pro-Biosimilars-zur-Substitution_08.01.2021.pdf

222 Meißner Y. et al. (2020): Register and cohort studies: Overview of the most important data sources at the German Rheumatism Research Center. *Z Rheumatol*;79(10):983- 95.

Die eindeutige Identifizierung und Rückverfolgung der verordneten und angewendeten Biopharmazeutika dient der Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit. Die Zuordnung von z. B. Nebenwirkungen, die im Verlauf der Therapie auftreten können, ist nach einer Substitution in der Apotheke gegenwärtig nicht ausreichend sichergestellt, Produktbezeichnungen der verordneten bzw. ausgehändigten Arzneimittel in Apotheken und Arztsoftware sind nicht identisch und die Voraussetzungen für eine regelhafte Weitergabe patientenbezogener Daten vom Apotheker an den Arzt sind durch die erst im Aufbau befindliche Telematikinfrasturktur aktuell nicht gegeben. Keine der geplanten Komponenten der Telematikinfrasturktur, die eine regelhafte Rückinformation ermöglichen würde, wie eRezept, ePA und vor allem eMedikationsplan (Auslesung/Aktualisierung von Daten) stehen Ärzten und Apotheken flächendeckend zur Verfügung. Daher wird die Rückmeldung vom Apotheker zum Arzt zu dem substituierten versus dem verordneten Biologikum nicht in digitale Regelprozesse eingebettet. Der Arzt ist, nach § 630c BGB, zu Therapiemonitoring, Pharmakovigilanz, ergänzender Beratung und Dokumentation, unabhängig von der Beratungspflicht des Apothekers, dem Patienten gegenüber verpflichtet. Es stellt sich also die Frage nach der Vereinbarkeit der Substitution mit den Auflagen zur Pharmakovigilanz und in diesem Kontext die Frage nach der Ansiedlung der Haftungspflicht bei auftretenden Problemen.

Viatrix

Die European Medicines Agency (EMA) veröffentlicht mit ihrer „*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*“ eine Reihe von Maßnahmen, die ausgearbeitet wurden, um die Durchführung der Pharmakovigilanz in der Europäischen Union (EU) zu erleichtern. Die GVP gelten für Zulassungsinhaber, die EMA und Arzneimittelzulassungsbehörden in den EU-Mitgliedstaaten. Sie umfassen zentral über die Agentur zugelassene Arzneimittel sowie auf nationaler Ebene zugelassene Arzneimittel.

- Am 15. August 2016 hat die EMA ihre “Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products” veröffentlicht [223]. Diese Richtlinie trifft Aussagen zur Rückverfolgbarkeit von Produkten („product traceability“) sowie zur Meldung von Nebenwirkungen („reporting of adverse reactions“).
- Hierbei betont die Leitlinie, dass es für die Pharmakovigilanz von Biologika im Vergleich und Gegensatz zu chemisch synthetisierten Arzneimitteln aufgrund einer größeren inhärenten Variabilität der Produkteigenschaften als Folge der Herstellungsvariabilität eine Schlüsselanforderung sei, eine kontinuierliche Produkt- und Chargenrückverfolgbarkeit bei der klinischen Verwendung sicherzustellen. Nur so können neu auftretende und produktspezifische Sicherheitsbedenken schnell erkannt und während eines Produktlebenszyklus bewertet werden (Abschnitt P.II.A.1.4., „product traceability“, S. 8).
- Die Mitgliedstaaten stellen hierbei durch die Sammlung von Informationen und erforderlichenfalls durch die Weiterverfolgung von Meldungen über vermutete Nebenwirkungen sicher, dass alle geeigneten Maßnahmen ergriffen werden, um die in ihrem Gebiet verschriebenen, abgegebenen oder verkauften biologischen Präparate mit dem Namen des Arzneimittels und der Chargennummer zu erfassen, die Gegenstand der Verdachtsmeldung einer Nebenwirkung sind (Abschnitt P.II.C.1.2.2. „Reporting of adverse reactions“, S. 18).

- Insofern erfasst dieses System alle Teile der Versorgungskette, angefangen vom Zulassungsinhaber, dem pharmazeutischen Unternehmen, dem verordnenden Arzt, der abgebenden Apotheke und dem Patienten.
- Zugleich macht die Richtlinie klar, dass die Ausgestaltung dieser Chargenrückverfolgbarkeit der Regelungskompetenz des einzelnen Mitgliedsstaates unterliegt (Abschnitt P.II.A.1.4. „*product traceability*“, S. 8).

Die Ausgestaltung eines solchen Pharmakovigilanz-Systems ist in Deutschland in § 62 ff des Arzneimittelgesetzes (AMG) geregelt.

- Hiernach müssen sämtliche biopharmazeutischen Arzneimittel bei Verdacht auf Nebenwirkungen anhand des Namens des Arzneimittels sowie der Nummer der Herstellungscharge eindeutig identifizierbar sein (§ 62 Abs. 2 Satz 4 AMG). Dies steht auch in Zusammenhang mit der „zusätzlichen Überwachung“, denen Biopharmazeutika zulassungsrechtlich unterliegen. Hierfür werden Biopharmazeutika mit einem auf der Spitze stehenden schwarzen Dreieck versehen, das Ärzte und Patienten in besonderem Maße dazu auffordert, jeglichen Verdacht auf mögliche Nebenwirkungen zu melden.
- Mit Einführung der Substitution sind die Produktbezeichnungen der verordneten bzw. ausgehändigten Arzneimittel in Apotheken- und Arztsoftware allerdings nicht mehr identisch, so dass die Gefahr der Falschzuordnung von Nebenwirkungen besteht. Um eine funktionierende patientenbezogene Dokumentation von Arzneimittelname und Herstellungscharge zu gewährleisten, müsste diese künftig in der Apotheke bei der Abgabe erfolgen und dem behandelnden Arzt zeitnah kommuniziert werden.
- Wenn dem Arzt nicht klar ist, welches Präparat der Patient wirklich erhält, weil ein Austausch in der Apotheke vorgenommen wurde, ist es dem Arzt nicht möglich, die Verpflichtungen zur gezielten Erfassung bestimmter Nebenwirkungen adäquat zu erfüllen. Dadurch wird es dem Arzt zudem nicht möglich sein, die Nebenwirkung als solche sowie ihren Umfang und ihre Schwere zu erkennen, was für die den medizinischen Erkenntnissen entsprechende Fortsetzung der Therapie erforderlich ist.
- Die Zuordnung von z. B. Nebenwirkungen, die ggf. auch erst später im Verlauf der Therapie auftreten können, ist nach einer Substitution in der Apotheke nicht mehr hinreichend sichergestellt. Denn Ärztinnen und Ärzte haben unter den aktuell gültigen Bedingungen der Informationsweitergabe keine regelhafte Information über eine Substitution in einer Apotheke und damit über das tatsächlich abgegebene Arzneimittel. Eine hierzu erforderliche Übermittlung im Rahmen der Telematikinfrastruktur steht nicht zur Verfügung.
- Dies führt darüber hinaus auch zu Folgeproblemen bei der lückenlosen Dokumentation der ärztlichen Therapie in der Patientenakte und könnte im Schadensfall haftungsrechtliche Probleme zur Folge haben.

Die inhärente Chargenvariabilität bei Biopharmazeutika erfordert es daher, dass zur Umsetzung der Pharmakovigilanz-Anforderungen vor der Einführung der Substitution auf Apothekenebene für Biologika ein entsprechendes System zur Informationsübermittlung von Apotheker zum Arzt implementiert ist. Wenn dies nicht der Fall ist, stellt dies ein Umsetzungshindernis für die in § 40b (neu) der AM-RL vorgesehenen Regelungen dar.

ABDA / AMK

Der Pharmakovigilanz kommt ein hoher Stellenwert beim Einsatz von Biologika/Biosimilars zu. Alle Biologika/Biosimilars unterliegen für mindestens 5 Jahre nach der Zulassung einer zusätzlichen Überwachung. Nebenwirkungen können zudem aufgrund bestehender Variabilitäten chargenspezifisch auftreten. Die europäische Pharmakovigilanz-Richtlinie fordert daher, dass bei Berichten zu vermuteten Nebenwirkungen neben dem Namen des Arzneimittels die Nummer der Herstellungscharge angegeben werden soll [118,224]. Die Meldebögen für Nebenwirkungen sehen zwar den Eintrag der Chargennummern vor, jedoch ist diese v. a. den verordnenden Ärztinnen und Ärzten selten bekannt bzw. nur mit hohem Aufwand zu eruieren. Die Einführung einer „automatischen Substitution“ von Biologika/Biosimilars in der öffentlichen Apotheke aggraviert diese Limitation. Die AMK hält es daher für dringend notwendig, IT-unterstützte robuste Lösungen zu realisieren, um die Dokumentation des Handelsnamens des abgegebenen Arzneimittels sowie der jeweiligen Herstellungscharge im Sinne einer eindeutigen Rückverfolgbarkeit bei Meldung von Arzneimittelrisiken, beispielsweise durch automatisierte Hinterlegung in der elektronischen Patientenakte, zu ermöglichen.

BVDD/BDRh/bng/DDG/DGRh/DGVS/Kompetenznetz Darmerkrankungen

Im Falle der automatischen Substitution in der Apotheke wäre eine stringente Pharmakovigilanz in Zukunft deutlich erschwert und mutmaßlich nur sehr schwer durchführbar.

[...] Wenn der behandelnde Arzt nicht weiß, welches Präparat der Patient erhält, kann er auch nicht entsprechende Meldungen beim Auftreten von Nebenwirkungen durchführen. Dementsprechend würden Real-World-Evidenz-Register zu solchen Patient*innen unter einer Biologika-Therapie nicht mehr die entsprechenden Daten bereithalten können, um so Rückschlüsse auf langfristige Sicherheitsprobleme zu erlauben.

In der mündlichen Anhörung wird seitens der DDG ausgeführt, dass Änderungen des Arzneimittels, die nach der Dokumentation der Verordnung im Register durch den Arzt oder die Ärztin erfolgen, aufgrund des großen Zeitverzugs kaum zu analysieren oder nur mit hohem Aufwand nachzuhalten seien.

DGRh

Einen wichtigen Beitrag zur Erfassung der Sicherheit von Biologika-Therapien leisten seit Beginn dieser Aktivität des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) Register wie in Deutschland z. B. das „RABBIT-Register“²²⁴, in das eine große Zahl von Patienten mit und ohne Biologika- bzw. Biosimilar-Therapie von vielen ambulanten und stationären rheumatologischen Einrichtungen eingeschlossen werden. Ein häufiger Wechsel von Biosimilars durch den Apotheker würde dazu führen, dass eine kontinuierliche Erfassung der Langzeitsicherheit der einzelnen Biologika nicht mehr gewährleistet werden kann: Einerseits erfolgt die Eingabe von Patientendaten ausschließlich durch Rheumatologen, und ein zusätzliches Kommunikationssystem mit dem Apotheker wäre weder zeitlich noch sachlich zu leisten. Andererseits können im RABBIT-Register Chargen-Nummern nicht erfasst werden, womit eine Zuordnung der Behandlungsdaten zu der applizierten Substanz bei einem durch den Apotheker induzierten Wechsel nicht mehr möglich ist.

DRFZ

Nach europäischem und deutschem Recht müssen sämtliche biopharmazeutische Arzneimittel bei Verdacht auf Nebenwirkungen zumindest anhand des Handelsnamens eindeutig identifizierbar sein. Biopharmazeutika unterliegen der zusätzlichen Überwachung – viele der Präparate werden in europäischen Registern geführt und dokumentiert. Bei einer automatischen Substitution in der Apotheke ist die Nachvollziehbarkeit nicht mehr gewährleistet. Auftretende Nebenwirkungen könnten vom Arzt nicht mehr eindeutig dem

224 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG). § 62 Organisation, Absatz 2.

applizierten Präparat zugeordnet werden. Daten aus unserem RABBIT Register haben beispielsweise gezeigt, dass es Verträglichkeitsunterschiede zwischen dem Etanercept-Biosimilar Benepali und dem Originalprodukt Enbrel gab, die die Therapiekontinuität signifikant beeinträchtigten [225]. Die bessere Verträglichkeit des Biosimilars war auf eine andere Trägersubstanz zurückzuführen. Solche substanzspezifischen Unterschiede könnten bei einer Autosubstitution in der Apotheke nicht mehr untersucht werden.

In der mündlichen Anhörung wird betont, dass anhand der Erkenntnisse aus dem Register die Trägersubstanz des Etanercept-haltigen Originalprodukts angepasst wurde. Neben entdeckten Sicherheitssignalen sowohl für Biosimilars als auch Biooriginals könne für den Verordner grundsätzlich anhand der Registerdaten auch die Erkenntnis, dass es sich um eine sichere Substanz handele, eine Rolle spielen.

Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V.

Die Europäische Kommission hat die Mitgliedsstaaten verpflichtet, u. a. durch geeignete Methoden zur Informationssammlung sicherzustellen, dass bei Berichten über vermutete Nebenwirkungen durch biologische Arzneimittel diese eindeutig zu identifizieren sind, wobei der Handelsname des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung durch den meldenden Arzt genau angegeben werden sollen. Im Fall einer automatischen Substitution ist die Kenntnisnahme durch den Arzt deutlich erschwert. Damit wäre die geforderte Rückverfolgbarkeit bei Meldungen von Nebenwirkungen nicht mehr sichergestellt.

3.6.9 Ausnahmen für bestimmte Therapiebereiche, besondere Schutzbedürftigkeit von Kindern, Jugendlichen und älteren Patienten

Hexal

Auch sollten vulnerable Patientengruppen wie Kinder, ältere oder multimorbide Patienten bei dieser Problematik besondere Beachtung erfahren, da diese Gruppen bei neuer bzw. veränderter Applikation möglicherweise schneller verunsichert sein könnten und dies zu negativen Therapieverläufen führen könnte. Da zu diesem vulnerablen Patientenkollektiv Daten zur Umstellung auf ein Biosimilar fehlen, kann es indiziert sein, beispielsweise die Umstellung von Personen, die von der Kinder- zur Erwachsenenversorgung wechseln, hinauszuzögern [226]. Bei diesen Patienten finden zu dieser Zeit bereits viele andere Veränderungen statt, einschließlich eines Wechsels von Arzt und/oder Krankenhaus. Die Minimierung zusätzlicher Veränderungen während dieser entscheidenden Zeit kann den Erfolg des Übergangs von der Pädiatrie zum Erwachsenen verbessern. Auch bei älteren Patienten erhöhen das Alter per se und eine höhere Rate an Komorbiditäten die Gefahr, dass ein unnötiger Therapiewechsel zu einem erneuten Krankheitsschub führt, von dessen Folge sich diese Patientengruppe möglicherweise nur schwer erholen kann [227].

Lilly

Für unsere Produkte Humalog®, Abasaglar® sowie Humatrope® bestehen Zulassungen zur Behandlung bei Kindern [46,72,119]. Inwieweit die Substitution in Apotheken auch Patienten im Kindes- und Jugendalter einschließt, blieb bislang offen. Aus der Sicht von Lilly gelten Kinder und Jugendliche als besonders schutzbedürftige Gruppe, daher sollten diese aufgrund der bereits genannten Risiken in Bezug auf die Arzneimittelsicherheit grundsätzlich von der Substitution in Apotheken ausgeschlossen werden. Es ist insbesondere darauf hinzuweisen,

225 Baganz L. et al. (2019): Comparing real-world retention rates in a matched cohort of rheumatoid arthritis patients who either remained on the etanercept originator or switched to a biosimilar. ACR, Atlanta, 8 - 13 November 2019. Arthritis Rheumatol;71.

226 Shapiro JM et al. (2020): Recommendations for Successful Transition of Adolescents With Inflammatory Bowel Diseases to Adult Care. Clin Gastroenterol Hepatol, 18(2):276-289.e272.

227 Kaplan GG et al. (2020): The Argument Against a Biosimilar Switch Policy for Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease Living in Alberta. J Can Assoc Gastroenterol, 3(5):234-242.

dass das Bundesministerium für Gesundheit bereits in der Vergangenheit auf die Schutzbedürftigkeit von Kindern, insbesondere im Bereich von Diabetes mellitus, im Zuge der Verfahren des G-BA (Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 vom 21. Februar 2008; Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 10. April 2008) über die Rechtsaufsicht hingewiesen hat.

Merck

Die Substitution eines Medikamentes auf Apothekenebene bedeutet, dass der Apotheker/die Apothekerin entgegen der fachärztlichen Verordnung ein Medikament durch ein anderes ersetzt. Die Substitution eines chemisch hergestellten, wirkstoffgleichen Arzneimittels durch ein Generikum erfolgt inzwischen regelmäßig. Eine andere Situation besteht jedoch bei der Substitution des biotechnologisch hergestellten Originalpräparates durch ein Biosimilar (ebenso andersherum), dessen Wirkstoff nicht identisch ist, sondern lediglich eine Ähnlichkeit zum Originalpräparat aufweist.

In der Reproduktionsmedizin sind die Patientinnen meist über einen längeren Zeitraum in regelmäßiger fachärztlicher Betreuung. Die Entscheidung für eine ca. 10-12-tägige Hormontherapie zur Stimulation der Eizellreifung erfolgt nach ausführlicher Anamnese, Diagnostik und Aufklärung sowie in enger Abstimmung mit der Patientin. Hierzu gehört neben der Verordnung eines Medikamentes auch die Schulung in der Verwendung des Injektionspens zur Selbstinjektion sowie die engmaschige Überwachung der Behandlung.

Die Auswahl des Präparates trifft der Facharzt/die Fachärztin patientenindividuell. Die Patientinnen werden während des 10-12-tägigen Stimulationszyklus engmaschig überwacht, um die Dosis ggf. zu adaptieren, weshalb es häufig – sogar innerhalb eines Zyklus – zu mehrfachen Verordnungen des Wirkstoffs Follitropin alfa kommt. Dabei ist der Arzt/die Ärztin bereits aufgrund von § 40a i. V. m. Anlage VIIa der AM-RL angehalten, auch bei dieser Kurzzeittherapie eine kostengünstige Therapie, bevorzugt ein Biosimilar, auszuwählen.

[...] Patienten/Patientinnen, die sich in eine reproduktionsmedizinische Behandlung begeben, befinden sich in einer verletzlichen Situation: Oftmals warten sie lange auf ihre Behandlung, welche sowohl körperlich als auch emotional sehr anstrengend sein kann [228,229]. Kinderwunschpatienten/Kinderwunschpatientinnen sind meist nicht chronisch krank und können nicht auf langjährige Erfahrung in der Behandlung zurückgreifen. Jedoch sind sie, um Eltern zu werden, oftmals einem langen Leidensweg, geprägt durch mehrere kurze, intensive Behandlungsregime ausgesetzt.

Die Tatsache, dass die Fertilität der Frau naturgemäß zeitlich begrenzt ist, führt beim Patientenpaar häufig zu zusätzlichem Druck. Dies, sowie die Angst, Fehler zu machen, schafft einen großen Bedarf an Betreuung und Informationen durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin und das medizinische Personal [228].

Ein gescheiterter Zyklus und möglicherweise die Notwendigkeit, sich einer weiteren Therapie zu unterziehen, führt nicht nur kostenseitig zu einer großen Bürde für Patienten/Patientinnen und Gesundheitssystem, sondern kann auch einen erheblichen Einfluss auf psychologische Aspekte des Paares haben [228]. Eine effektive und patientenorientierte Behandlung mit einem hohen Maß an Sicherheit und Qualität ist daher von großer Bedeutung.

228 AWMF-Leitlinie (016-003) „Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen“, Update 2019, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/016-003l_S2k_Psychosom_orient_Diagnostik_Therapie_Fertilit%C3%A4tsstoerungen_2020-08.pdf

229 Kalaranta et al. (2011): Emotions and ethical considerations of women undergoing IVF-treatments, HEC Forum;23(4):281-93.

[...] Ein gesetzlich vorgeschriebener Austausch auf Apothekenebene würde bedeuten, dass ein Apotheker/eine Apothekerin gezwungen wäre das fachärztlich verordnete Medikament gegen ein mutmaßlich kostengünstigeres Arzneimittel zu ersetzen. Dies kann ggf. sogar innerhalb eines Stimulationszyklus erfolgen und damit den mit der Patientin abgestimmten Therapieplan verwerfen. Erhebliche Konsequenzen sowohl für den Erfolg der Hormontherapie als auch für deren Sicherheit können die Folge sein.

Novo Nordisk

Die Konsequenzen eines Krankenversicherungs-getriggerten Produktwechsels wurden explizit für Wachstumshormon-Präparate bei pädiatrischen Patient:innen untersucht [230]. Die Autoren kommen zu folgendem Schluss: "Effects of rhGH brand switches observed by pediatric endocrinologists can be categorized as relating to the drug or device, logistics, autonomy, and clinician and scientific knowledge. These effects lead to decreased effectiveness; safety concerns; reduced compliance; and, ultimately, less favorable risk-to-benefit profile for the patient, less favorable workload for the endocrine practices, and loss of long-term follow-up data for the GH registries." (Übersetzung: Die von pädiatrischen Endokrinolog:innen beobachteten Auswirkungen eines Produktwechsels können unterteilt werden in Bezug auf den Arzneistoff oder das Applikationsgerät, Logistik/Handling, (Patienten-)Autonomie und Behandler:innen und die wissenschaftlichen Kenntnisse. Diese Auswirkungen führen zu reduzierter Wirksamkeit, Sicherheitsbedenken, reduzierter Compliance/Therapietreue und letztendlich zu einem ungünstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patient:innen, einen erhöhten Arbeitsaufwand für die Endokrinologie Praxis und dem Verlust von Langzeit-Follow-Up-Daten für die Wachstumshormon-Register).

Eine automatische Substitution kann aus oben genannten Aspekten bei der Wachstumshormon-Therapie bei den in der Regel pädiatrischen Patient:innen und deren Angehörigen zu Verunsicherung und möglicherweise Therapieunterbrechung führen und Medikationsfehler begünstigen.

[...] NovoRapid® könnte z. B. bei einem Kind im Alter von 1 Jahr auf Apothekenebene durch das Biosimilar Insulin aspart Sanofi® ersetzt werden.

Eine pharmakologische Vergleichsstudie beider Präparate wurde nur bei Erwachsenen durchgeführt, nicht aber bei Kindern. Die Studie bei Erwachsenen ergab Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik [231]:

230 Grimberg A. et al. (2012): Consequences of Brand Switches During the Course of Pediatric Growth Hormone Treatment. *Endocr Pract.*; 18:307-316, <https://doi.org/10.4158/EP11217.OR>.

231 Kapitza C. et al. (2020): Single-Dose Euglycemic Clamp Study Demonstrating Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Similarity Between SAR341402 Insulin Aspart and US- and EU-Approved Versions of Insulin Aspart in Subjects with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*;22(4):278-284.

Single-Dose Euglycemic Clamp Study Demonstrating Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Similarity Between SAR341402 Insulin Aspart and US- and EU-Approved Versions of Insulin Aspart in Subjects with Type 1 Diabetes

Christoph Kapitza, MD¹, Leszek Nosek, MD¹, Wolfgang Schmidler, PhD², Lenore Teichert, MSc² and Irene Nowotny, PhD²

TABLE 2. PHARMACOKINETIC ENDPOINTS

Endpoint	Treatment ratio	Point estimate (90% CI)
INS-C _{max}	SAR-Asp vs. NN-Asp-EU	0.97 (0.90–1.05)
	SAR-Asp vs. NN-Asp-US	0.93 (0.87–1.01)
	NN-Asp-US vs. NN-Asp-EU	1.04 (0.96–1.12)
INS-AUC _{last}	SAR-Asp vs. NN-Asp-EU	0.93 (0.88–0.97)
	SAR-Asp vs. NN-Asp-US	0.93 (0.89–0.98)
	NN-Asp-US vs. NN-Asp-EU	1.00 (0.95–1.05)
INS-AUC _{inf}	SAR-Asp vs. NN-Asp-EU	0.92 (0.88–0.96)
	SAR-Asp vs. NN-Asp-US	0.92 (0.88–0.96)
	NN-Asp-US vs. NN-Asp-EU	1.00 (0.95–1.04)

CI, confidence interval; INS-AUC_{last}, area under the drug plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable data point, INS-AUC_{inf}, area under the drug plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, INS-C_{max}, maximum insulin aspart concentration in plasma.

Es ist nicht bekannt, wie stark ausgeprägt die pharmakologischen Unterschiede zwischen beiden Präparaten bei Kindern sind.

Klinische Daten hinsichtlich des Austauschs von NovoRapid® und Insulin aspart Sanofi® bei Kindern existieren ebenfalls nicht. In der Literatur findet sich lediglich eine Subgruppenanalyse der Studie „GEMELLI 1“ [232] mit Erwachsenen im mittleren Alter von 47 bis 49 Jahren mit Typ 1 Diabetes oder Typ 2 Diabetes. Supplementäre Daten zu den Baseline-Charakteristika der Subgruppenanalyse:

Table S1. Participant demographics and baseline characteristics for the total study population and by subgroup of prior mealtime insulin (Novolog/NovoRapid or Humalog/Liplog) (randomized population)

Characteristic	Total population		Prior NovoLog/NovoRapid		Prior Humalog/Liplog	
	SAR-Asp (N=301)	NN-Asp (N=296)	SAR-Asp (N=192)	NN-Asp (N=188)	SAR-Asp (N=109)	NN-Asp (N=108)
Age, years	48.4 ± 14.8	47.8 ± 15.4	48.0 ± 15.2	47.1 ± 15.1	49.1 ± 14.2	49.0 ± 15.8
Male, n (%)	179 (59.5)	177 (59.8)	110 (57.3)	107 (56.9)	69 (63.3)	70 (64.8)
Race, n (%)						
White/Caucasian	248 (82.7)	242 (82.6)	161 (84.3)	161 (86.1)	87 (79.8)	81 (76.4)
Asian ^a	37 (12.3)	37 (12.6)	22 (11.5)	20 (10.7)	15 (13.8)	17 (16.0)
Black or African American	11 (3.7)	8 (2.7)	7 (3.7)	5 (2.7)	4 (3.7)	3 (2.8)
Other ^b	4 (1.3)	6 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (2.7)	5 (4.7)
Body weight, kg	81.7 ± 17.6	81.6 ± 17.8	81.2 ± 16.6	80.2 ± 17.4	82.5 ± 19.2	84.1 ± 18.4
BMI, kg/m ²	27.5 ± 4.6	27.5 ± 5.0	27.4 ± 4.5	27.1 ± 4.7	27.6 ± 4.8	28.1 ± 5.4
Diabetes type, n (%)						
T1D	250 (83.1)	247 (83.4)	161 (83.9)	157 (83.5)	89 (81.7)	90 (83.3)
T2D	51 (16.9)	49 (16.6)	31 (16.1)	31 (16.5)	20 (18.3)	18 (16.7)
Duration of diabetes, years	19.5 ± 11.9	19.4 ± 11.8	18.5 ± 11.5	18.3 ± 11.7	21.3 ± 12.3	21.3 ± 11.7
Previous basal insulin ^c , n (%)						
Insulin glargine	238 (79.1)	237 (80.1)	141 (73.4)	139 (73.9)	97 (89.0)	98 (90.7)
Insulin detemir	62 (20.6)	59 (19.9)	50 (26.0)	49 (26.1)	12 (11.0)	10 (9.3)
Both ^d	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0

Erwähnenswert ist, dass die Therapie in dieser Subgruppe mit HbA_{1c}-Werten, die sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen über 7,5% lagen, nicht leitliniengerecht war [233]:

232 Shah VH et al. (2021): Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Insulin Aspart Biosimilar SAR341402 Compared with Originator Insulin Aspart in Adults with Diabetes (GEMELLI 1): A Subgroup Analysis by Prior Type of Mealtime Insulin. Diabetes Ther;12:557–568.

233 Shah VH et al. (2021): Supplementary information (13300_2020_992_MOESM1_ESM). Diabetes Ther;12:557–568.

Table S2. HbA1c from baseline to week 26 and week 52 for the total study population and by subgroup of prior mealtime insulin (NovoLog/NovoRapid or Humalog/Lipirolog) (ITT population)

HbA1c, % ^a	Total population		Prior NovoLog/NovoRapid		Prior Humalog/Lipirolog	
	SAR-Asp (N=301)	NN-Asp (N=296)	SAR-Asp (N=192)	NN-Asp (N=188)	SAR-Asp (N=109)	NN-Asp (N=108)
Baseline [n]	8.00 ± 0.77 [301]	7.94 ± 0.70 [296]	8.06 ± 0.79 [192]	7.95 ± 0.67 [188]	7.87 ± 0.71 [109]	7.91 ± 0.75 [108]
Week 26 [n]	7.60 ± 0.80 [283]	7.62 ± 0.78 [278]	7.65 ± 0.87 [182]	7.60 ± 0.80 [177]	7.50 ± 0.65 [101]	7.66 ± 0.73 [101]
LS mean (± SE) change from baseline [n]	-0.38 ± 0.042 [301] ^b	-0.30 ± 0.041 [296] ^b	-0.37 ± 0.052 [192] ^c	-0.33 ± 0.052 [188] ^c	-0.39 ± 0.070 [109] ^c	-0.24 ± 0.067 [108] ^c
LS mean (± SE) difference [95% CI]	-0.08 ± 0.059 [-0.192 to 0.039] ^b		-0.04 ± 0.073 (-0.182 to 0.106) ^c		-0.15 ± 0.097 (-0.336 to 0.043) ^c	
Week 52 [n]	7.70 ± 0.97 [269]	7.63 ± 0.84 [265]	7.74 ± 1.05 [175]	7.64 ± 0.86 [167]	7.62 ± 0.80 [94]	7.61 ± 0.81 [98]
LS mean (± SE) change from baseline [n]	-0.25 ± 0.057 [301] ^b	-0.26 ± 0.059 [296] ^b	-0.28 ± 0.065 [192] ^c	-0.26 ± 0.069 [188] ^c	-0.19 ± 0.091 [109] ^c	-0.26 ± 0.087 [108] ^c
LS mean (± SE) difference [95% CI]	0.01 ± 0.062 (-0.146 to 0.173) ^b		-0.02 ± 0.095 (-0.204 to 0.170) ^c		0.06 ± 0.125 (-0.181 to 0.309) ^c	

All data are mean ± SD unless stated otherwise.

ANCOVA Analysis of covariance, CI, confidence interval, ITT intent-to-treat, LS least square, SD standard deviation, SE standard error

^aHbA1c P-value (treatment-by-subgroup interaction) = 0.3566 at week 26, 0.5677 at week 52

^bRetrieved dropout multiple imputations of missing changes at week 26 (week 52) (10,000 imputations using separate models for participants who prematurely discontinued or completed the 6-month [12-month] treatment period) followed by ANCOVA with treatment group (SAR-Asp, NN-Asp), the randomization strata of geographical region and type of diabetes (Europe T1D, US T1D, US T2D, Japan T1D) and prior use of NN-Asp (yes, no) as fixed categorical effects, as well as the continuous fixed covariate of baseline HbA1c value. Results were combined using Rubin's formulae [1].

Trotz der offensichtlich unzureichenden Titration des Insulins wurden im Studienverlauf in der Subgruppe mit Insulin aspart Sanofi® mehr Hypoglykämien registriert als mit NovoRapid® [233]:

Table S4. Hypoglycemia during the 26- and 52-week treatment period in the total study population and by subgroup of prior mealtime insulin (NovoLog/NovoRapid or Humalog/Lipirolog) (safety population)

Category of hypoglycemia Participants with ≥ 1 event, n (%)	Timepoint	Total population		Prior NovoLog/NovoRapid		Prior Humalog/Lipirolog	
		SAR-Asp (N=301)	NN-Asp (N=296)	SAR-Asp (N=192)	NN-Asp (N=188)	SAR-Asp (N=109)	NN-Asp (N=108)
Any	Week 26	291 (96.7)	285 (96.3)	187 (97.4)	179 (95.2)	104 (95.4)	106 (98.1)
	Week 52	295 (98.0)	290 (98.0)	190 (99.0)	184 (97.9)	105 (96.3)	106 (98.1)
Severe	Week 26	12 (4.0)	10 (3.4)	6 (3.1)	7 (3.7)	6 (5.5)	3 (2.8)
	Week 52	18 (6.0)	14 (4.7)	10 (5.2)	9 (4.8)	8 (7.3)	5 (4.6)
Documented symptomatic ≤70 mg/dL (3.9 mmol/L)	Week 26	264 (87.7)	251 (84.8)	170 (88.5)	162 (86.2)	94 (86.2)	89 (82.4)
	Week 52	274 (91.0)	267 (90.2)	175 (91.1)	171 (91.0)	99 (90.8)	96 (88.9)
Documented symptomatic <54 mg/dL (3.0 mmol/L)	Week 26	206 (68.4)	193 (65.2)	139 (72.4)	123 (65.4)	67 (61.5)	70 (64.8)
	Week 52	223 (74.1)	220 (74.3)	149 (77.6)	138 (73.4)	74 (67.9)	82 (75.9)

n (%) number and percentage of participants with at least one treatment-emergent hypoglycemia

Es ist möglich, dass der Unterschied hinsichtlich des Auftretens der Hypoglykämien bei Erreichen leitliniengerechter Therapieziele mit HbA_{1c}-Werten < 7,5% noch stärker ausgeprägt gewesen wäre.

Wie eingangs erwähnt, wurde der Austausch von NovoRapid® mit Insulin aspart Sanofi® bei Kindern nicht klinisch untersucht. Diesbezügliche Sicherheitsdaten sind daher nicht vorhanden. Ein möglicherweise erhöhtes Hypoglykämierisiko durch den Austausch der Insuline kann nicht ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang muss bedacht werden, dass insbesondere das noch unreife kindliche Gehirn durch schwere Hypoglykämien nachhaltig geschädigt werden kann.

Pharmakologische und klinische Daten bzgl. Kirsty® wurden ebenfalls nur bei Erwachsenen erhoben. Klinische Daten zum Austausch von NovoRapid® mit Kirsty® existieren nicht. Die Risiken eines solchen Austauschs auf Apothekenebene, insbesondere auch bei Kindern, können deshalb nicht eingeschätzt werden.

Für Truvelog® Mix 30 (Sanofi) liegt bisher nur eine *Positive Opinion* vor, die Zulassung steht noch aus. Deshalb ist ein *Assessment Report* noch nicht verfügbar.

In der Literatur findet sich eine Studie, in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von NovoMix® 30 und Truvelog® Mix 30 miteinander verglichen wurden [234]. Untersucht wurden Erwachsene mit Typ 1 Diabetes. Daten zur Pharmakologie bei Kindern ab 10 Jahren oder klinische Daten zum Austausch von NovoMix® 30 und Truvelog® Mix 30 liegen nicht vor. Deshalb kann nicht eingeschätzt werden, welche Risiken der Austausch von NovoMix® 30 und Truvelog® Mix 30 z. B. bei Adoleszenten haben könnte.

Für Inprezia® (Baxter Holding B.V.) liegt bisher nur eine *Positive Opinion* vor, die Zulassung steht noch aus. Deshalb ist ein *Assessment Report* noch nicht verfügbar. Eine Literaturrecherche bzgl. dieses Präparates war erfolglos, die Datenlage kann deshalb nicht beurteilt werden.

[...] Zumindest fordern wir aus den vorgenannten Gründen den Ausschluss von der Substitutionsliste (Anlage VIIa) für Apotheken für die Wirkstoffe zur Behandlung von Menschen mit Diabetes – insbesondere Insulin –, sowie für die Behandlung von Kindern, hier besonders Wachstumshormon.

BDOC

Bei den o.g. Augenerkrankungen handelt es sich im Wesentlichen um chronische Erkrankungen, die einer fortdauernden und meist lebenslangen operativen Injektionstherapie mit VEGF-Hemmern (Intravitreale Operative Medikamentengabe, IVOM) bedürfen. Einige Patienten bedürfen einer monatlichen IVOM-Therapie. Hierbei empfehlen die augenärztlichen Fachgesellschaften patientenindividuell festzulegende Therapiekonzepte (z. B.: CATT, IVAN, PRN, Treat and Extend). Der Augenoperator entscheidet in jedem Einzelfall, mit welchem Therapieschema und mit welchem Medikament der Patient behandelt wird.

Unabhängig davon, dass in wissenschaftlichen Studien die Wirksamkeit von Arzneimitteln belegt ist und diese eine mehr oder weniger hohe Wirksamkeit als VEGF-Hemmer gegen verschiedene Formen der Makulaerkrankungen besitzen, ist in evidenzbasierter Hinsicht zu beobachten, dass die therapeutische Wirksamkeit eines Präparats nach mehreren Injektionen nachlassen kann. Der Grad der therapeutischen Wirksamkeit kann sich dann erhöhen, wenn der Augenarzt das Medikament wechselt und einen anderen VEGF-Hemmer verwendet. Die Ursachen für dieses Phänomen sind bisher unklar. Eine Evidenz dafür, dass bei einem Wechsel von einem Referenzmedikament auf ein Biosimilar der gleiche therapeutische Effekt eintritt, wie bei einem Wechsel von einem Referenzmedikament auf ein anderes liegt nicht vor. Eine Festlegung des Arztes auf eine Therapie mit immer demselben Referenzmedikament oder einem Biosimilar ist in diesem Fall deshalb nicht zielführend. [...]

In der Therapie wird deshalb fortlaufend die Wirkung des VEGF-Hemmers u. a. durch OCT-Aufnahmen der Netzhaut (Verlaufskontrollen) überwacht. Sobald die Wirkung eines VEGF-Hemmers abnimmt, wechselt der Augenarzt ganz bewusst auf einen anderen VEGF-Hemmer. Dabei erfolgt die Entscheidung über das einzusetzende Medikament durch den Augenarzt aufgrund des individuellen Befundes beim Patienten in Abhängigkeit von der Morphologie (u. a. post-hoc Analysen zur subretinalen Flüssigkeit und zur sub RPE Fl). Jahrelange weltweite Behandlungen haben in vielen Studien und evidenzbasiert gezeigt, dass so ein sonst eintretender Wirkungsverlust reduziert und der fortschreitende Sehverlust bis zur drohenden Erblindung aufgehalten werden kann.

Diese ärztliche Entscheidung kann und darf der Apotheker nicht treffen. Da dieser nicht in die patientenindividuelle Therapie eingebunden ist, kann er nicht selbst „switchen“ – schon gar nicht bei jeder Verordnung. [...]

234 Kapitza C. et al. (2021): A single-dose euglycaemic clamp study in two cohorts to compare the exposure of SAR341402 (insulin aspart) Mix 70/30 with US- and European-approved versions of insulin aspart Mix 70/30 and SAR341402 rapid-acting solution in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.*;23:674–681.

Die Zulassung von Biosimilars gibt den Augenärzten eine weitere Therapieoption in die Hand, deren Auswirkung auf konkrete Behandlungen zu untersuchen ist. Das begrüßen wir. Allerdings bedarf es dazu einerseits einer besonderen Aufklärung des Patienten und andererseits der Überwachung und Beobachtung der Umstellung der Therapie von Referenzarzneimitteln auf Biosimilars. Dies ist allein ärztliche Aufgabe und von Apothekern nicht zu leisten.

DGKJ

Auch wenn Kinder in dem Beschluss nicht explizit genannt werden, gehen wir davon aus, dass die Regelungen auch für Kinder gelten. Die Wirkung und Sicherheit von Arzneimitteln bei Kindern kann durchaus von der bei Erwachsenen abweichen; dies hängt letztlich von den einzelnen Wirkstoffen und Formulierungen ab. Daher ist bei der Arzneimittelanwendung bei Kindern eine besondere Vorsicht geboten.

[...] Die Beachtung der kinderrelevanten Aspekte ist im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit von großer Bedeutung, da in der Zulassung spezielle Aspekte wie zum Beispiel die Verfügbarkeit von altersgerechten Formulierungen zur sicheren Dosierung eine große Rolle spielen (auch in der Europäischen Kinderarzneimittelverordnung verankert) und zudem auch Biosimilars gegebenenfalls off-label bei kindlichen Patientinnen/Patienten mit seltenen Erkrankungen verordnet werden, in denen ein Austausch gegebenenfalls kritischer ist als bei Standard-Indikationen, bei denen mehr Erfahrung vorliegt.

Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V.

Eine derartige Verunsicherung des Patienten, welches Produkt er als nächstes in der Apotheke bekommt, ist aus unserer Sicht kritisch für die Akzeptanz. Biologische Therapien kommen aufgrund der Kosten nur bei schwer betroffenen Patienten oder nach der erfolglosen Anwendung von Vorthérapien zum Einsatz, d. h. Patient*innen haben schon einige Therapien durchlaufen, um diese Behandlung der höchsten Therapiestufe zu erhalten. Die positive Wertschätzung der Behandlung wird durch das beliebige Austauschen sicher verschlechtert; Ein solcher Nocebo-Effekt spart am Ende keine Kosten, sondern erhöht diese bei einer zügigen Um- und Neueinstellung auf ein teureres Originalpräparat einer anderen Substanzklasse.

Wir möchten in diesem Zusammenhang auf die im Januar 2022 aktualisierte Leitlinie zur Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Schuppenflechte hinweisen, die bei schweren Verläufen die systemische Behandlung mit dem TNF alpha Inhibitor Adalimumab als „first line“ Erstlinientherapie aufgrund des hohen Erfahrungsgrads und Zulassungsstatus empfiehlt. Der oben beschriebene Aspekt des Therapievertrauens trifft ganz besonders bei der Injektionstherapie von Kindern und Jugendlichen bzw. der Aufklärung deren Eltern zu.

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

Merck

Die Zulassungen der beiden in Europa beim Wirkstoff Follitropin alfa verfügbaren Biosimilars Bemfola® und Ovaleap® beruhen auf einer Nicht-Unterlegenheit zum Referenzarzneimittel GONAL-f® bzgl. des in den Zulassungsstudien definierten primären Endpunktes „Anzahl gewonnener Eizellen während einer assistierten Reproduktionstherapie“ [235,236].

Der Endpunkt „Anzahl gewonnener Eizellen“ ist jedoch kein patientenrelevanter Endpunkt. Für das Eintreten einer Schwangerschaft ist insbesondere die Qualität der Eizellen, neben der reinen Anzahl, entscheidend. Somit kann aus den Zulassungsstudien der Biosimilars keine Äquivalenz für patientenrelevante Endpunkte abgeleitet werden.

235 Bemfola (follitropin alpha): EPAR – Public assessment report.

236 Ovaleap (follitropin alpha): EPAR – Public assessment report.

Aus Sicht des Kinderwunschaars sind die einzig relevanten Ergebnisse der Kinderwunschbehandlung die Lebendgeburtenrate und die kumulative Lebendgeburtenrate [237,238]. Dies wurde 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 [237,238].

Die patientenrelevanten klinischen Endpunkte Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate waren für die EMA-Zulassung der beiden Biosimilars jedoch nicht relevant [239,240].

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA forderte für die Erteilung des bei ihr zur Zulassung eingereichten Biosimilars (Bemfola[®], unter dem amerikanischen Handelsnamen Afolia[®]) als primären Endpunkt hingegen die klinische Schwangerschaftsrate. Die Studienergebnisse zeigten keine Nicht-Unterlegenheit des Biosimilars gegenüber GONAL-f[®], weswegen Bemfola[®]/Afolia[®] keine Zulassung in den USA erhielt [241].

Folglich existiert keine Nicht-Unterlegenheitsstudie eines Follitropin alfa Biosimilars bezüglich eines patienten-relevanten, klinischen Endpunktes, wie etwa Schwangerschafts- oder Lebendgeburtenrate.

Dagegen zeigte die vorgenannte im Jahr 2021 publizierte Meta-Analyse mit dem primären Endpunkt Lebendgeburtenrate, basierend auf den Zulassungsstudien von vier Follitropin-alfahaltigen Biosimilars aus über 2.300 Behandlungszyklen, eine signifikant höhere Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate unter GONAL-f[®] gegenüber den untersuchten Biosimilars [242]. So war die Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt bei Verwendung eines Biosimilars um ca. 17%, die klinische Schwangerschaftsrate um ca. 18% und die fortlaufende Schwangerschaftsrate um ca. 19% niedriger im Vergleich zum Referenzarzneimittel GONAL-f[®]. Auch die kumulative Lebendgeburtenrate und die kumulative klinische Schwangerschaftsrate waren unter GONAL-f[®] signifikant höher als unter den Biosimilars [242].

Dieser signifikante Unterschied zwischen den Präparaten bedeutet rechnerisch, dass jedes 6. Baby, welches unter GONAL-f[®] geboren wurde, unter einer Biosimilar-Therapie nicht geboren wäre.

Aktuelle Real World Daten bestätigen die Ergebnisse der US-Zulassungsstudie von Bemfola[®]/Afolia[®] und der Metaanalyse. Die Auswertung eines französischen reproduktionsmedizinischen Registers, bei der 214.539 Behandlungszyklen von 135.752 Patientinnen ausgewertet wurden, zeigte eine signifikant höhere kumulative Lebendgeburtenrate (CLBR) unter einer Behandlung mit GONAL-f[®] im Vergleich zu einer Behandlung mit Biosimilars (adjustierte HR für CLBR 0.84 (95% CI 0.79 to 0.90, p<0.0001)

237 Zegers-Hochschild et al. (2017): The international glossary on infertility and Fertility care, 2017. Fertil Steril.; 108:393–406.

238 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>

239 Rettenbacher et al. (2015): 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.; 30(5):504–513.

240 Strowitzki et al. (2016): 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.14:1, 7.

241 Fertility Biotech AG (2012): 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; Report No.: NCT01687712.

242 Chua et al. (2021): 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; 19:51.

[243]. Das bedeutet rechnerisch eine 16% niedrigere Chance auf eine Lebendgeburt unter Biosimilars.

Diese divergierenden klinischen Resultate zwischen dem Referenzarzneimittel und den Biosimilars beim Wirkstoff Follitropin alfa lassen sich durch Unterschiede im ausgewählten Zellklon, im Herstellungsprozess und somit im Glykosylierungsmuster sowie in den biologischen Prozessen erklären. Das Glykosylierungsmuster von GONAL-f® entspricht dem natürlichen Glykosylierungsmuster des Follitropin alfa einer jungen Frau in der Mitte des Zyklus [244,245,246,247,248].

Eine Kosteneffektivitäts-Analyse für Deutschland aus dem Jahr 2019 zeigte niedrigere Durchschnittskosten pro Lebendgeburt bei Behandlung mit GONAL-f® gegenüber einer Behandlung mit Biosimilars [249]. Dieser Punkt sollte hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit der Therapie Beachtung finden. Nach § 9 Abs. 2 Nr. 1 der AM-RL 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 [192].

Das auf Wirksamkeit und Erfolgsaussicht der Behandlung basierende Argument der Durchschnittskosten pro Lebendgeburt ist zusätzlich unter dem Aspekt zu betrachten, dass das Kinderwunschpaar einen sehr großen Teil der Therapiekosten, nämlich mindestens 50% der Behandlungskosten, selbst trägt. Die gesetzlichen Krankenkassen beteiligen sich – sofern keine individuelle Satzungsleistung zur künstlichen Befruchtung besteht – gemäß SGB V § 27a „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ lediglich an 50% der Kosten für maximal 3 Therapiezyklen einer in-vitro Fertilisation.

Da die Patientin im Rahmen der hormonellen Fertilitätsbehandlung nicht nur medizinische und emotionale Belastungen [228] eingeht, sowie für ihren Kinderwunsch einen hohen zeitlichen und logistischen Aufwand betreibt, sondern zusätzlich einen erheblichen Teil der Kosten selbst trägt, sollte ihr die Möglichkeit gegeben werden, das, in Abstimmung mit ihrem Behandler/ihrer Behandlerin, für sie gewählte Präparat erhalten zu können.

3.7 Ergänzende Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde eine mögliche Einschränkung der Regelung auf den Bereich der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel, die ausschließlich ärztlich angewendet werden, zum Gegenstand der Beratung. Nachfolgend sind die entsprechenden Einwände dargestellt:

Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke

Der Vertreter gibt zu bedenken, dass bei einer Regelung für den Bereich der parenteral zu verabreichenden oder zubereitungspflichtigen Substanzen zugleich Exklusivausschreibungen

243 Benchaib M. et al. (2021): Effectiveness and treatment cost of assisted reproduction technology for women stimulated by gonadotropin in France: A cohort study using the National Health Database, Abstracts of the 37th Annual Meeting of the ESHRE, 26 June to 1 July 2021.

244 Bemfola (follitropin alpha): EPAR – Product information.

245 Orvieto R et al. (2016): Biosimilar FSH preparations - are they identical twins or just siblings?, *Reprod Biol Endocrinol.*; 14:32.

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

247 Mastrangeli et al. (2017): 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.*; 12(9):e0184139.

248 Fachinformation GONAL-f (Follitropin alfa). Stand Dezember 2019.

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

abzulehnen und grundsätzlich für diesen Bereich auszuschließen seien, da bei den vorwiegend umfassten sensiblen Indikationen die Lieferfähigkeit stets sichergestellt sein müsse.

AkdÄ

Es wird ausgeführt, dass der Arzt in dem Moment, in dem er ein Biosimilar substituieren wolle, den Patienten darüber informieren müsse, dass er ein anderes Biosimilar bekommt, die Chargennummer für eine mögliche Nebenwirkungsmeldung selbst notieren und ein unterschiedliches Device erklären müsse. Da dies alles weiterhin möglich wäre, wenn ein Austausch durch Apotheken nur bei biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln, die ausschließlich ärztlich angewendet werden, erfolgen würde, könnte sich der Vertreter eine derartige Regelung vorstellen.

DGVS

Ein Austausch auf Apothekenebene wird generell kritisch gesehen, da es dadurch zu einem Mehrfachswitch komme, zu dem es keine Daten gebe.

Darüber hinaus wird angezweifelt, ob bei Verordnung eines Arzneimittels zur subkutanen Anwendung bei einem Austausch durch die Apotheke mit einer Regelung nicht auch ein Wechsel der Applikationsart möglich wäre; dies wird abgelehnt.

DGRh

Der Vertreter sieht zwar die wesentlichen Probleme einer generellen Austauschbarkeit biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel durch Apotheken durch den Vorschlag ausgeräumt, gibt aber zu bedenken, dass dadurch ein erheblicher Mehraufwand auf die Ärztinnen und Ärzte zukomme.

DRFZ

Die Vertreterin könnte sich eine derartige Regelung vorstellen. Gemäß dem Vorschlag wäre Nachvollziehbarkeit, Rückverfolgbarkeit, Informiertheit des Patienten und Shared Decision möglich.

Es wird daneben betont, dass die ausgetauschten Arzneimittel zwar immer den gleichen Wirkstoff hätten, sich Trägersubstanzen und Herstellungen aber unterscheiden könnten und dadurch unterschiedliche Injektionsreaktionen und entsprechende Verunsicherung von Patienten möglich seien; dies sei anhand von Registerdaten erkennbar. Darauf habe der Arzt jedoch keinen Einfluss, wenn durch die Apotheke substituiert werde.

3.8 Stellungnahmen nicht stellungnahmeberechtigter Organisationen

Am 6.5.2022 ist eine Stellungnahme des Landesverbands Thüringer Rheumatologen im Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V., am 16.5.2022 eine Stellungnahme des Bundesverbands Reproduktionsmedizinischer Zentren e. V. (BRZ) und am 19.5.2022 eine Stellungnahme des Bundesverbands Deutscher Ophthalmochirurgen e. V. (BDOC) eingegangen. Aus diesen haben sich keine weiteren Aspekte ergeben.

Nach Ablauf der Stellungnahmefrist ist am 27.5.2022 eine Stellungnahme des Verein Wunschkind e. V. eingegangen, aus der sich keine weiteren Aspekte ergeben.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch
hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Juli 2022

von 14:30 Uhr bis 16:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Moeller

Herr Rath

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Brüggemann

Frau Friederich

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Herr Dr. Neureither

Herr Dr. Christoph

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Celltrion Healthcare Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Schnorpfeil

Herr Maske

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Bretz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Hexal AG / Sandoz Deutschland:**

Herr Dr. Müller

Herr Poß

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Hafner

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG:**

Herr Kilian

Frau Kahl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke:**

Frau Dr. Püschel

Herr Dr. Wegner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Dr. Bilger

Frau Dr. Osowski

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

Herr Dr. Sauer

Frau Wilmer

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

Herr Dambacher

Frau Steinhoff

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

Herr Blum

Frau Stephan

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ratiopharm GmbH**:

Frau Subert

Frau Glatte

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Schlautmann

Herr Gebhardt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **STADapharm GmbH**:

Herr Fister

Herr Dr. Barteczek

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Viatrix Healthcare GmbH**:

Frau Scheithauer

Herr Werner

Angemeldete Teilnehmende der **ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)**:

Frau Dr. Eckert-Lill

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)**:

Herr Dr. Kortland

Frau Ten Haaf

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

Herr Dr. Serrano

Frau Lietz

Angemeldeter Teilnehmender der **Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland)**:

Herr Kahnert

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

Frau Voglsamer

Angemeldete Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Dr. Götting

Angemeldete Teilnehmende des **Verbandes der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e. V. (VZA)**:

Frau Müller

Herr Marxen

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Frau Dr. Dicheva-Radev

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Augustin

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

Herr Prof. Dr. Bokemeyer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ):**

Frau Prof. Dr. Neubert

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und des Berufsverbandes der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Knauf

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh):**

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldete Teilnehmende des **Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin (DRFZ):**

Frau Prof. Strangfeld

Frau PD Dr. Regierer

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR):**

Herr Dr. Urban

Angemeldeter Teilnehmender des **Psoriasis-Praxisnetzes Süd-West e. V.:**

Herr Prof. Dr. Termeer

Angemeldeter Teilnehmender (Einzelstellungnehmer):

Herr Prof. Dr. Horneff



Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zur Anhörung im Verfahren Änderung der Arzneimittel-Richtlinie § 40 b, Regelungen zum Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln in Apotheken. Das ist der zweite Teil des dem G-BA vom Gesetzgeber übertragenen Regelungsauftrages. Wir sind im Stellungnahmeverfahren mit drei unterschiedlichen Beschlussvarianten gewesen. Hier hat es die Position A und die Positionen B1 und B2 gegeben. Wir haben im Stellungnahmeverfahren eine Reihe von Stellungnahmen bekommen. Ich muss das jetzt vorlesen, damit wir es im Protokoll haben.

Stellungnahmen sind eingegangen von AbbVie, AMGEN, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celltrion, GlaxoSmithKline, Hexal, Lilly, medac, MEDICE, Medipolis, Merck Healthcare, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, ratiopharm, Sanofi-Aventis, STADApharm, Viatrix Healthcare, der ABDA, dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, der Biotechnologie-Industrie-Organisation, also BIO Deutschland, Pro Generika, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, dem Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie mit dem Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, vom Kompetenznetz Darmerkrankungen, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie mit dem Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands und dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen sowie dem Berufsverband Deutscher Rheumatologen, vom Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin, der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, von Herrn Professor Dr. Gerd Horneff, Leiter des Kinderrheumazentrums Sankt Augustin, und vom Psoriasis-Praxisnetz Süd-West e. V.

Ich werde gleich die einzelnen Teilnehmer der Anhörung aufrufen, weil wir auch das machen müssen. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir heute sehr diszipliniert vorgehen müssen. Wir haben 56 Personen, die als Externe an der Anhörung teilnehmen. Wir haben alle Ihre Stellungnahmen gelesen. Deshalb werde ich selbstverständlich nicht den eben aufgerufenen Stellungnehmern einzeln die Möglichkeit geben, ihre Stellungnahme noch einmal in epischer Breite vorzutragen, sondern wir werden die einzelnen Punkte der Regel des § 40b aufrufen und Fragen der Bänke oder der Patientenvertretung, die im Lichte der Stellungnahmen offengeblieben sind, an Sie richten. Dann wird sich in diesem Zusammenhang die Gelegenheit ergeben, sich auszutauschen.

Sie müssen sich bitte unbedingt im Chat melden, wenn Sie auf eine Frage antworten oder eine Äußerung abgeben möchten. Ich habe circa 15 Leute auf dem Bildschirm vor mir. Wir können das ansonsten nicht kontrollieren. Bitte im Chat jeweils ein X schicken, dann werden Sie zu Wort kommen.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Wir machen das zackig. Es müssten anwesend sein für AbbVie Frau Moeller und Herr Rath, für AMGEN Frau Brüggemann und Frau Friederich, für Biogen Herr Dr. Neureither und Herr Dr. Christoph, für Celltrion Herr Dr. Schnorpfel und Herr Maske, für GlaxoSmithKline Herr Bretz, für Hexal/Sandoz Herr Dr. Müller und Herr Poß, für Lilly Frau Prof. Dr. Kretschmer und Frau Hafner, für medac Herr Bahr, für MEDICE Herr Kilian und Frau Kahl, für Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke Frau Dr. Püschel und Herr Dr. Wegner, für Merck Frau Dr. Bilger und Frau Dr. Osowski, für Novartis Herr Dr. Sauer und Frau Wilmer, für Novo Nordisk Herr Dambacher und Frau Steinhoff, für

Pfizer Herr Blum und Frau Stephan, für ratiopharm Frau Subert und Frau Glatte, für Sanofi Herr Schlautmann und Herr Gebhardt, für STADapharm Herr Fister und Herr Dr. Barteczek, für Viatrix Frau Scheithauer und Herr Werner, für die ABDA Frau Dr. Eckert-Lill, für den BAH Herr Dr. Kortland und Frau Ten Haaf, für den BPI Herr Dr. Serrano und Frau Lietz, für BIO Deutschland Herr Kahnert, für Pro Generika Frau Voglsamer, für den vfa Frau Dr. Götting, für den Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker Frau Müller und Herr Marxen, für die AkdÄ Herr Prof. Dr. Ludwig und Frau Dr. Dicheva-Radev, für die DDG Herr Prof. Augustin, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen Herr Prof. Dr. Bokemeyer, für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Frau Prof. Dr. Neubert, für die DGHO und den Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland Herr Prof. Dr. Wörmann und Herr Prof. Dr. Knauf, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Prof. Dr. Krüger, für das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum Berlin Frau Prof. Strangfeld und Frau PD Dr. Regierer, für die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie Herr Dr. Urban (*nicht zugeschaltet*), für das Psoriasis-Praxisnetz Süd-West Herr Prof. Dr. Termeer (*nicht zugeschaltet*) und Herr Professor Dr. Horneff als Einzelstellungnehmer. – Danke. Damit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich schlage vor, wir gehen in der Regelungsreihenfolge des § 40b vor und beginnen mit dem ersten Punkt, der hier zur Diskussion steht. Das ist die Übereinstimmung der Anwendungsgebiete. Wir haben in den unterschiedlichen Varianten in der Position A mindestens ein gleiches Anwendungsgebiet, in den Positionen B1 und B2 mindestens übereinstimmende Anwendungsgebiete zwischen verordnetem und abgegebenem Arzneimittel. Wir haben des Weiteren in der Position A keine Ersetzung, nur bei Ausschluss durch den Arzt mittels Aut-idem-Kreuz und in der Position B1 und B2 zusätzlich die Regelung, dass keine Ersetzung durch Apotheken bei Verordnung eines Fertigarzneimittels mit Rabattvertrag möglich ist. Das wäre der erste Bereich, mit dem wir uns jetzt beschäftigen müssten. Ich frage zunächst in Richtung der Bänke und der Patientenvertretung: Gibt es hierzu konkrete Fragen, bevor wir in einen allgemeinen Austausch treten? – Der GKV-Spitzenverband hat sich gemeldet. Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Herzlichen Dank. – Ich möchte den letzten Punkt aufgreifen, den Sie genannt haben, Herr Hecken, und zwar die Frage des geforderten Verbots der Möglichkeit einer Substitution bei Verordnung eines rabattierten Arzneimittels. Es gab einige Stellungnehmer, die die Position unterstützt haben, dass der Apotheke der Austausch untersagt werden sollte, wenn ärztlich bereits ein rabattiertes Arzneimittel verordnet wurde. Aus unserer Sicht muss man im Hintergrund berücksichtigen, dass grundsätzlich, wenn ein rabattiertes Arzneimittel verordnet wird, egal, wie die sonstige Regelung ist, keine Pflicht zur Substitution in der Apotheke mehr besteht. Es gebe eine Möglichkeit zur Substitution, wenn beim Rabattvertrag – davon gehen wir aus – eine Mehrfachvergabe durch die Krankenkasse erfolgt wäre, und wenn man in diesem Fall die Möglichkeit zur Substitution ausschliesse, würde man der Apotheke faktisch die Möglichkeit nehmen, bei aktueller Nichtverfügbarkeit des rabattierten Produkts ein anderes zur Versorgung zu verwenden.

Mich würde interessieren, wie dieses Verbot gerechtfertigt werden kann und – wir gehen einmal von einer Welt aus, in der eine wie auch immer geregelte Substitution erst einmal möglich ist – wie ausgerechnet dieses Verbot zur Versorgungssicherheit beitragen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ermisch. – Wer möchte von den Stellungnehmern dazu etwas sagen? Sie müssten mir bitte ein X im Chat schicken, damit ich nicht 102 Teilnehmer abfragen muss und niemand gibt mir eine Antwort. Das wäre sehr kontraproduktiv. – Ich sehe kein X. – Frau Professor Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich mache einmal den Anfang. – Ich glaube, das Thema Austausch rabattierter Arzneimittel und das, was Sie angesprochen haben, Herr Ermisch, kommt vor, wird aber nicht sehr häufig vorkommen. Das passiert heute auch schon. Die

Rückfrage beim verordnenden Arzt, ob dort ein Austausch stattfinden kann, ist sicherlich eine Möglichkeit, das zu regeln, wenn keine Lieferfähigkeit vorhanden ist. Was uns umgetrieben hat, in einer ähnlichen Variante innerhalb der Stellungnahme darauf einzugehen, ist, dass der behandelnde Arzt am Ende des Tages überhaupt nicht mehr weiß, was in der Apotheke abgegeben wird. Daher kommt diese große Unsicherheit, sowohl was Compliance, Safety und Dokumentation angeht. Was uns, was viele meiner Kollegen umtreibt, ist, wie man damit umgehen soll. Dann lieber eine klare Regelung dazu, und dann kann es zum Dialog zwischen Apotheker und Arzt kommen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen dazu? – Frau Sander, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Sander: Vielen Dank. – Ich möchte gleich an die Frage von Herrn Ermisch anknüpfen. Vielen Dank für Ihre Antwort, Frau Kretschmer. – Das heißt aber, momentan ist es so – das ist eine Nachfrage –, dass, wenn dieser Fall eintritt, dass das Arzneimittel nicht vorhanden ist, erst einmal eine Rückfrage bei der Ärztin oder dem Arzt erfolgen muss, bevor das Arzneimittel zum jetzigen Zeitpunkt ausgetauscht werden kann. Habe ich das richtig verstanden? – Wenn jemand anderes antworten möchte, gern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Bokemeyer und Frau Voglsamer. Herr Bokemeyer.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich denke, dieser Austausch, der eben konstruiert wurde, ist ein Notfallaustausch, bei dem man sich sicherlich absprechen kann. Wir haben es in unserer gemeinsamen Stellungnahme von Rheumatologen, Dermatologen und Gastroenterologen so formuliert, dass wir diesen Austausch von rabattierten Arzneimitteln nicht sinnvoll finden. Als Verordner sehen wir die preisliche Gestaltung nicht, darum müssen wir uns darauf verlassen, dass es vernünftig ist, wenn jemand etwas Rabattiertes verordnet. Dann kommt das Argument von eben, dass es, wenn der Verordner nicht mehr weiß, was verordnet worden ist, ihm schwerfällt, beim Patienten die Compliance zu gewährleisten, die Safety zu kontrollieren und all diese Punkte. Das haben wir ausführlich dargestellt.

Als Letztes möchte ich sagen, das Aut-idem-Kreuz als Regulativ möchte ich aus Sicht der Niedergelassenen nicht gern sehen, weil das eine Sondersituation ist, in der persönlich etwas geregelt ist. Das Aut-idem-Kreuz kann diese gesetzlichen Regelungen nicht aufheben. Dann gibt es wieder Probleme mit der Wirtschaftlichkeit in einzelnen KV, in Arzneimittelregulatorien. Ich glaube, das Aut-idem-Kreuz würde dafür missbraucht werden, wenn man das macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bokemeyer. – Frau Voglsamer, bitte.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Vielen Dank. – Ich würde gern auf die Frage von Frau Kretschmer eingehen. Ich hoffe, ich habe Sie richtig verstanden. Wenn man davon ausgehen würde, dass die Substitution in vollem Umfang erlaubt werden würde, dann würde aktuell der Arzt nicht informiert, wenn ein verordnetes Arzneimittel gegen ein anderes rabattiertes Arzneimittel ausgetauscht würde. Bei zwei rabattierten gegeneinander würde der Arzt nicht informiert. Deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme dazu entschieden, das mit den Argumenten zu befürworten, die meine Vorredner schon ausgeführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Voglsamer. – Frau Sander, eine Nachfrage? – Danach Herr Schnorpfeil.

Frau Dr. Sander: Vielen Dank für Ihre Antworten. Ich gehe noch nicht vom Austausch in der Apotheke aus – der wird gegebenenfalls erst beschlossen –, sondern von der jetzigen Situation, weil Herr Ermisch ein Szenario aufgemacht hat. In der jetzigen Situation – so hatte ich zumindest Frau Kretschmer verstanden – würde die Apotheke nachfragen müssen, wenn das Arzneimittel, das zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorhanden ist, nicht abgegeben werden kann. Wenn die Apothekerin, der Apotheker ein anderes abgibt, würde sie noch einmal nachfragen müssen, ob sie das abgeben darf – zum jetzigen Zeitpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sander. – Frau Voglsamer.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Das ist korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Schnorpfeil und danach Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Dr. Schnorpfeil (Celltrion Healthcare): Wir sind der Auffassung, dass der Fall, den Herr Ermisch beschrieben hat, ein Sonderfall ist, dass es nicht verfügbar ist. Aber es geht erst einmal um eine generelle Regelung, die hier dargestellt wird. Bei einem rabattierten Arzneimittel handelt es sich um ein wirtschaftliches Arzneimittel. Deshalb ist es korrekt, dass hier kein Austausch vorgenommen wird, um die Konstanz der Therapie für den Patienten sicherzustellen. Ich meine, die rabattierten Arzneimittel haben alle Lieferverträge mit den Krankenkassen abgeschlossen. Es gibt eigentlich in dem Bereich keine Versorgungsengpässe. Da ist leicht irgendetwas zu besorgen. Deshalb sehen wir das als einen theoretischen Fall an, den die GKV hier beschrieben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich kann mich kurzfassen, weil ich glaube, die Vorrednerinnen und Vorredner haben genau das gesagt, was die AkdÄ auch denkt. Wir haben uns klar zur automatischen Substitution positioniert. Die Gründe haben wir in unserer Stellungnahme dargestellt. Jetzt eine Situation, die relativ theoretisch ist, zu konstruieren und zu riskieren, dass ein Patient ein anderes Präparat, ein anderes Biosimilar bekommt, ohne dass der Arzt entsprechend involviert ist, würde sowohl hinsichtlich Information über Devices, Information über Pharmakovigilanz und andere Dinge nicht funktionieren. Deshalb halte ich diese Diskussion für nicht sehr zielführend und glaube, dass wir uns den Vorrednerinnen und Vorrednern absolut anschließen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. Sie haben an mehreren Stellen und auch in Ihrer Stellungnahme auf die besondere Bedeutung hingewiesen, dass der behandelnde Arzt wissen muss, was letztendlich – ich sage einmal – als Wirkstoff beim Patienten ankommt. Ich habe mir darüber auch sehr intensiv Gedanken gemacht, weil das Dinge sind, die man sehr differenziert und exakt betrachten muss. Sie sprechen von diesem Nocebo-Effekt, der möglicherweise eintreten könne. Sehen Sie, Herr Professor Ludwig, eine Möglichkeit, dass man die Situation insoweit anders betrachten könnte, wenn man die Austauschbarkeit möglicherweise auf solche Fälle beschränken würde, in denen der Arzt eine Zubereitung in der Apotheke bestellt, die dem Patienten bei ihm in der Praxis appliziert wird, er mit der Übermittlung der Zubereitung aus der Apotheke die Information über den Austausch eines Wirkstoffes und Chargennummer etc. pp. erhält, sodass in diesen Konstellationen der Arzt den Patienten über einen Wechsel unterrichten müsste? Würde das die Sache besser machen, oder macht es das am Ende des Tages nur komplizierter und nicht mehr handelbar?

Ich spreche jetzt nicht von damit zu erzielenden Einsparvolumina; denn das eine ist die Betrachtung, die der Gesetzgeber hatte, das andere ist die Betrachtung, die wir anstellen müssen, dass wir zunächst dafür Sorge tragen müssen, dass bei biologischen Arzneimitteln jenseits der Frage, in welchem Umfang Unterschiede zwischen Chargen ein und desselben Arzneimittels möglicherweise gravierender sind als die Unterschiede zwischen dem Originator und einem Biosimilar. Wäre das eine Möglichkeit, um Patienten und Verordner mitzunehmen, oder ist es vergebliche Liebesmüh, in diese Richtung zu denken. Ich frage für einen Freund. Das sage ich ausdrücklich. Das ist keine festgelegte Meinung, die ich verfolge, sondern man versucht, sich Gedanken zu machen, wie man aus einem Regelungsauftrag das Beste für Patienten, Ärzte und Apotheker machen kann.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich finde, das ist ein sehr gutes Beispiel, Herr Professor Hecken, weil man verschiedene Punkte klarmachen kann. Zunächst: Der Arzt muss den Patienten in dem Moment, in dem er ein Biosimilar substituieren will, darüber informieren, dass er ein

anderes Biosimilar bekommt, und er muss sich – das haben Sie alles gesagt – die Chargennummer notieren, damit er gegebenenfalls bei Biologika auftretende Nebenwirkungen – das ist aufgrund des Herstellungsprozesses nicht so selten – in seiner Akte hat und über diese Chargennummer eine Nebenwirkungsmeldung machen kann. Das alles würde, wenn ich Sie richtig verstanden habe, in Ihrem Beispiel funktionieren. Er kann den Patienten informieren, dass er es austauschen möchte, kann es auch begründen, und es gibt sehr gute Gründe für diesen Austausch. Er kann die Chargennummer notieren. Er kann ihm vor Ort möglicherweise einen unterschiedlichen Device erklären, weil er es appliziert und aus der Apotheke geliefert bekommt.

Von daher denke ich, dass diese Form des Austauschs etwas ganz anderes ist als die automatische Substitution, wo der Patient in die Apotheke geht, irgendein anderes Biosimilar mit einem möglicherweise anderen Device bekommt, aufgrund der Situation in der Apotheke nicht diese Informationen im Detail mitgeteilt bekommen kann. Ich denke, das ist eine Alternative, über die die Anwesenden diskutieren können. Aber ich halte die wesentlichen Argumente, die die AkdÄ seit – ich muss sagen – vielen Jahren dazu gebracht haben, dass die Ärzte diese Entscheidung treffen müssen, die Ärzte ihre Patientinnen und Patienten über Devices etc. informieren müssen, die Chargennummer kennen müssen, die wir dann in gewisser Weise nicht mehr so viral – sage ich einmal – wie in der Situation einer automatischen Substitution in der Apotheke – –

Ich darf noch einmal daran erinnern, die meisten Anwesenden werden es wissen, dass das in Europa eine absolute Ausnahme ist, dass in den Ländern, in denen eine automatische Substitution stattfindet, in der Regel gewisse Kautelen beachtet werden, dass der Patient gut informiert ist etc. Von daher: prinzipiell ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig, für diese Einschätzung. – Frau Müller, bitte.

Frau Müller (VZA): Vielen Dank. – Ich will an der Stelle für die Apotheker darauf hinweisen, dass man sich die Frage stellen muss, wie diese Informationen gerade in den Fällen, in denen es bestimmte Pharmakovigilanzpflichten für die Ärzte gibt, gesichert zu den Ärzten kommen. Wenn Sie eine parenterale Zubereitung haben, befindet sich darauf ein Etikett, auf dem gegebenenfalls Austauschinformationen stehen. Die Zubereitung wird appliziert und landet dann im Zytomüll und wird entsorgt. Die Information, was konkret in diesem Beutel war, welcher Hersteller, welcher Wirkstoff, welche Charge, wenn da ausgetauscht wird und der Arzt diese Information zwingend benötigt, um erstens seinen Patienten zu informieren und zweitens seinen Verpflichtungen nachkommen zu können, entsprechend alles nachzuhalten, die ist dann weg. Da muss man sich schon mal die Frage stellen, wie das praktisch überhaupt funktionieren soll, abgesehen von der Sinnhaftigkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage der Sinnhaftigkeit sieht so aus, dass wir über die Sinnhaftigkeit des gesetzgeberischen Auftrags diskutieren können. Ich habe versucht, diesem gesetzgeberischen Auftrag durch diese Überlegung, die ich für einen Freund angestellt habe, einen Sinn zu geben. Es ist nicht so, dass hier über eine Erweiterung nachgedacht wird, sondern mein Interesse war, vielleicht ansonsten auftretende größere Probleme auch für die Apotheker etwas händelbarer zu machen. Aber sei es drum. Gut, dass wir darüber gesprochen haben. – Herr Bokemeyer.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Der Vorschlag ist zu diskutieren. Es kann nur um die i.v.-Medikamente gehen, und dann passiert das, was wir hinterher auch noch diskutieren würden. Wenn das auf Apothekenebene ausgetauscht würde und in die Praxis kommt, haben wir sofort einen Mehrfachswitch. Wir haben nicht nur einen einfachen Switch, wir bekommen irgendwelche anderen Substanzen. Für den Mehrfachswitch gibt es keine Daten, dass man das so gut probieren kann. Ich würde nicht meinen, dass dies das ersetzen kann, dass wir andere Devices bei Subkutananwendungen benutzen. Der Patient bekommt das Rezept in die Hand, geht in die Apotheke, ob er dann wirklich mit den subkutanen Sachen wieder in die Praxis

kommt, da bin ich unsicher. Das kann man nicht garantieren. Man müsste im Vorfeld klären, dass die Fachassistenz oder die Nurse und der Arzt den Patienten aufklären und informieren. Dann kann man den Schritt gehen, dann wird man es auf dem Rezept entsprechend angeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Das ist ein Problem, das ich bei meinen Überlegungen erkannt habe, die, wie gesagt, in keiner Weise präjudizierend sind. Wir haben einen bestimmten Bereich, in dem es ganz klar ist. Das wird in der Praxis appliziert, da gibt es keine Alternative. Da ist nur die Frage, mit welcher Präzision der Arzt die Information aus der Apotheke bekommt, um bei sich den Beutel nicht einfach in den Plastikmüll zu werfen, sondern die Informationen zu haben, die er bräuchte. Dann gibt es diese Mischformen, bei denen man nicht mit absoluter Bestimmtheit sagen kann, ob die am Ende des Tages in der Praxis appliziert werden, obwohl sie der Patient in der Apotheke abholt. Da hätten wir auf alle Fälle ein Abgrenzungsproblem. Aber wie gesagt, jetzt Herr Krüger und danach Herr Wegner. Danach machen wir weiter. Das war eben nur eine Fragestellung. – Bitte schön, Herr Krüger.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Zu dem Vorschlag, den Sie gerade gemacht haben, Herr Hecken: Damit würden einige Probleme aus dem Weg geräumt. Man weiß, was der Patient bekommt, man kann ihm das Ganze erklären. Das große Problem, das ich sehe, ist: Wir sind alle mit unserem Terminkalender am Anschlag. Das ist bei den Rheumatologen kein Geheimnis. Wenn ich fünf Patienten mit einem Adalimumab-Rezept in die Apotheken schicke und mir vorstelle, dass sie dann zurückkommen, damit klargestellt ist, was sie bekommen, und man ihnen das noch erklärt, das wäre zwar für die Patienten das Beste, aber das können wir, glaube ich, nicht leisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Krüger. – Herr Wegner und dann Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Wegner (Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke): Zu dem Vorschlag möchte ich Folgendes sagen: Wenn man das auf die parenteral zu verabreichenden oder zubereitungspflichtigen Substanzen begrenzt, die von der Indikation her – – Da bewegen wir uns ausschließlich im Bereich der Hämatookologie mit Ausnahme von Infliximab. Dort müssen wir sicherstellen, dass es wirklich eine hundertprozentige Lieferfähigkeit gibt, das heißt, eine Exklusivausschreibung, die, wie Herr Ermisch vom GKV-Spitzenverband gerade festgestellt hat, nicht ausschließt, dass es tatsächlich Lieferengpässe geben könnte. Die müssen dann ausgeschlossen werden. Ansonsten rauben wir Patienten die Chance, gesund zu werden. Denken Sie zum Beispiel an die Gyn-Onkologie. Bei Trastuzumab haben Sie kurative Chancen. Sie haben bei indolenten Lymphomen sehr lange Behandlungsperspektiven.

Wenn dann ein solches Biosimilar aufgrund des Ausfalls eines Rabattvertragspartners ausfällt und gegebenenfalls der Markt die benötigten Mengen nicht zur Verfügung stellen kann, wird es schwierig. Dann wird es patientenrelevant. Dann ist die Frage: Wer entscheidet, wer behandelt wird? Werden dann Patienten ohne kurativen Ansatz ausgeschlossen? Wer entscheidet das? Der Arzt oder der Apotheker, weil er jetzt noch fünf Packungen hat, aber eigentlich 15 braucht? Ein solches Vorgehen halte ich insbesondere den Patienten gegenüber für gefährlich und das Patientenwohl gefährdend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wegner. – Herr Ermisch, GKV-SV.

Herr Dr. Ermisch: Danke, Herr Hecken. – Wir sind jetzt bei zwei Themenkomplexen angekommen, die man zusammen diskutieren kann. Vielleicht kann man sie aber auch trennen. Das eine ist die Frage der Nocebo-Effekte, das andere die Frage der Pharmakovigilanz. Vielleicht einmal von der Grundannahme, die ich zumindest meiner Frage zugrunde lege: Ich gehe davon aus, dass eine weitgehende Einigkeit darin besteht, dass keine therapeutisch relevanten Unterschiede zwischen Biosimilars und biologischen Referenzarzneimitteln bestehen, weil das die EMA bei der Zulassung festgestellt hat. Ich gehe weiterhin davon aus, dass der Austausch – in der richtigen Form durchgeführt – zu keiner Gefährdung führt, weil das in Studien gezeigt wurde und insofern belegt ist. Ich gehe weiter

davon aus, dass wir Aussagen aus dem Umfeld der Zulassungsbehörde kennen, die sagen, Studien, die den Mehrfach austausch untersuchen, sind unsinnig, da unnötig. – So viel zu meinen Grundannahmen.

Jetzt haben wir zum einen den Nocebo-Effekt. Der ist letztlich, wenn man davon ausgeht, in einer Fehlwahrnehmung des Patienten begründet, in Ängsten, die sich manifestieren. Wir haben das schon in einer früheren Anhörung diskutiert. Tatsächlich ist mir bis heute unklar geblieben, wieso es nicht möglich sein soll, die ärztliche Beratung bei der Therapiewahl a priori so auszurichten, dass man dem Patienten ähnlich wie im generischen Sektor sagt, es kann sein, dass das Arzneimittel, das du bekommst, einen anderen Namen trägt, aber wir haben ein Zulassungsverfahren, das sicherstellt, dass es gleich wirksam ist. Du musst dir keine Sorgen machen.

Es kann auch sein, dass der Apotheker hier noch eine Erklärung geben muss, wie das angewendet wird, wie ich das auch bei den MTX-Spritzen machen musste, bei den Injektoren, die wir kennen. Der kann das. Ich verstehe auch nicht, warum die Apotheker in dieser Welt nicht in der Lage sein sollen, den oder die Betroffene adäquat zur Anwendung des Arzneimittels zu beraten, ohne dass eine weitere Verunsicherung entsteht. Dass es in einer Welt, wenn man davon ausgeht, der Arzt verordnet und sagt, das ist es, was du bekommst, das ist das einzige, das wirkt, und die Apotheke gibt dann stumm etwas anderes mit, zu solchen Irritationen und Verwirrungen kommt, ist vollkommen klar. Aber das ist nicht das Gesundheitssystem, in dem wir eigentlich agieren.

Mich würde in der Diskussion interessieren, wieso die Möglichkeit von vornherein ausgeschlossen wird, dass man einen Rahmen stecken kann, in dem diese Nocebo-Effekte weitestmöglich verhindert werden und wo für die verbleibenden Fälle, bei denen tatsächlich eine Anwendung des anderen nicht möglich ist, weil patientenindividuelle Faktoren dagegensprechen oder dem Arzt Informationen von dem Patienten vorliegen, die die Apotheke nicht wissen kann, das Aut-idem-Kreuz und die pharmazeutischen Bedenken nicht ausreichen können, diese Therapiesicherheit darzustellen. Das wäre der erste Teil meiner Frage. Pharmakovigilanz machen wir, glaube ich, später.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Jetzt habe ich eine ganze Reihe von Wortmeldungen. Wir beginnen mit Herrn Krüger. – Herr Krüger, bitte.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Sie haben jetzt ein Problem ausgespart. Es geht nicht um die Wirkung. Wir können dem Patienten vermitteln, dass das Biosimilar genauso gut wirkt wie das Originalpräparat. Das haben wir in der Vergangenheit auch getan. Wir haben statistisch gesehen mit großem Erfolg die allermeisten Patienten vom Originalpräparat auf ein Biosimilar umgestellt. Das hat in dem einen oder anderen Fall nicht funktioniert, aber in den meisten Fällen schon. Das ist nicht das Problem.

Das Problem, das wir sehen, ist, dass einmal durch andere Zubereitungen usw. ein Verträglichkeitsproblem entstehen könnte, und zum anderen unterschiedliche Devices eine wichtige Rolle dafür spielen, dass der Patient damit nicht zurechtkommt. Ich denke gerade an die Situation, die sich bei mehr als zehn Adalimumab-Biosimilars ergeben wird, dass er mit immer neuen Arten von Pens oder Fertigspritzen konfrontiert wird. Wenn Sie sich eine 75-jährige Patientin mit rheumatoider Arthritis vorstellen, dann können Sie sich auch vorstellen, welche Probleme da auf uns zukommen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): An der Stelle muss ich sagen: Das kennen wir auch von Festbetragsgruppen außerhalb des biologischen Arzneimittelmarktes, wo eine gewisse – sage ich einmal – Zumutung für die Patienten in Gestalt unterschiedlicher Devices abverlangt wird und man dann sagt, es muss eine entsprechende Unterweisung erfolgen. Vor diesem Hintergrund habe ich bezogen auf die Device-Problematik eine gewisse Zurückhaltung, weil das im § 35 seit Jahren diskutiert wird. – Jetzt Frau Eckert-Lill, bitte.

Frau Dr. Eckert-Lill (ABDA): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte, auch wenn Herr Ermisch das zurückgestellt haben wollte, auf die Pharmakovigilanz und die notwendige Meldung durch die Ärzte zurückkommen, sprich: die Meldung der Apotheker, was sie schlussendlich an den Patienten abgegeben haben. Das zeigt schon ein wenig das Dilemma dieses gesetzgeberischen Auftrags. Der G-BA soll Hinweise zur Austauschbarkeit geben, aber hier werden die Ärzte und Apotheker zu einer Art Kommunikation verpflichtet, die mangels robuster IT-Strukturen – verzeihen Sie, wenn ich dieses Wort gegen Ärzte und Apotheker sage – schlicht und ergreifend in der bestehenden Form fehleranfällig ist oder dem Vergessen anheim liegt, weil man die E-Mail nicht liest; wie auch immer. Wir haben im Augenblick nicht die Rahmenbedingungen, um sicher und einfach für alle nachvollziehbar die entsprechende Kommunikation zu machen.

Zu Punkt 2, Beratung durch die Apotheker: Natürlich gibt es den § 20 Apothekenbetriebsordnung. Der stellt aber auch auf die – ich nenne es einmal – situative Beratung ab. Das, was hier an Beratung gefordert wird, geht über das Maß, das § 20 Apothekenbetriebsordnung verlangt, weitgehend hinaus, ist eigentlich mehr als Schulung zu sehen, und man müsste einmal hinterfragen, ob das noch vom Auftrag des G-BA im Sinne von § 129 abgedeckt ist; nicht, dass wir uns dieser Beratung verweigern wollen, aber das Problem sind letztendlich die Dinge, die gerade von den Teilnehmern geschildert wurden. Wir haben eine sehr spezifische, sehr kranke, multimorbide beeinträchtigte Klientel, bei der der Zeitaufwand sehr hoch ist, dem Ganzen entsprechend Rechnung zu tragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich neige selten zum Zynismus, werde es jetzt aber doch einmal tun. Der Arzt sagt, ich habe leider keine Zeit, wenn die Information, die mangels einer unzureichenden Infrastruktur möglicherweise nicht bei ihm ankommt, dann doch bei ihm ankommt, um bei fünf Patienten, die einen Ersatz für Adalimumab bekommen, entsprechend zu informieren. Sie sagen, zum Doktor kann ich es nicht verlässlich transportieren. Wenn er denn Zeit hätte, könnte er es vielleicht machen, und dann sagen Sie, der Apotheker kann es auch nicht, weil das den Auftrag, der ihm nach der Apothekenbetriebsordnung gegeben ist, sprengt und der G-BA keine Kompetenz hat.

Dann hat der Gesetzgeber, glaube ich, einen ziemlichen Fehler gemacht, wenn das so richtig wäre und wir sagen müssten, wir stellen jetzt unser Bemühen ein und teilen dem Gesetzgeber mit, dass a) keiner Zeit hat, dass es b) für die Patienten gefährlich ist und c) die Infrastruktur nicht funktioniert. So kommen wir zu keiner befriedigenden patientennahen Lösung, um die ich mich ernsthaft bemühe. Deshalb habe ich das eben gesagt. – Aber gut.

Wie gesagt, wir können das im Protokoll abdrucken. Ich lege sehr großen Wert darauf, dass es abgedruckt wird, weil uns der Gesetzgeber gesagt hat, versucht, eine patientenfreundliche Lösung zu finden, versucht, auch eine für die Ärzte und Apotheker vertretbare Lösung zu finden, aber wir wollen, dass der gesetzgeberische Auftrag erfüllt wird. Das war die ausdrückliche Vorgabe, die der Gesetzgeber gemacht hat. Vor diesem Hintergrund müssen wir versuchen, dass wir nicht alle nur sagen, es geht nicht. – Jetzt habe ich Frau Püschel.

Frau Dr. Püschel (Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke): Vielen Dank, Herr Hecken. – Wenn Sie schon den Auftrag des Gesetzgebers ansprechen, dann will ich zunächst auf die Norm, auf den Satz 3 verweisen. Da geht es einzig und allein darum, dass im Grunde eine Liste erstellt werden soll, die den Austausch vom Referenzarzneimittel zum Biosimilar – Um die Biosimilars untereinander kann es von vornherein nicht gehen, das ist nicht die Aufgabe des G-BA. Das muss man in erster Linie festhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer sagt das?

Frau Dr. Püschel (Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke): Das steht so im Gesetz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Danke für den Hinweis. Wir haben das anders gelesen, aber okay.

Frau Dr. Püschel (Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke): Vielleicht einfach noch einmal nachstudieren. – Ich meine, dass es sowieso relativ durcheinandergeht, ob Sie sich im Fertigarzneimittelsegment oder im Bereich der parenteralen Zubereitung befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eben.

Frau Dr. Püschel (Medipolis Gruppe / Saale-Apotheke): Vorhin haben wir diesen Punkt besprochen, wie es mit der Frage Austauschbarkeit aussieht, wenn es einen Rabattvertrag gibt. Da muss man sagen, hier muss man tiefer hinein und differenzieren, weil der § 130a Abs. 8, den Sie in der B1 und B2 zitiert haben, betrifft die parenteralen Zubereitungen und die Austauschbarkeit unter der Werkbank schon einmal gar nicht. Das ist der 8a. Da haben wir eine spezielle Regelung. Der § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V ist als geltend angeordnet und muss entsprechend umgesetzt werden. – Das waren zwei Anmerkungen aus juristischer Sicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Jetzt weiß ich endlich, welchen Auftrag uns der Gesetzgeber erteilt hat. Danke. Wahrscheinlich müssen wir die Unterlagen noch einmal gänzlich überarbeiten. – Wir machen weiter mit Herrn Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das sind jetzt diverse Punkte. Ganz kurz eine Replik auf Herrn Ermisch: Ich muss sagen, er weiß es hoffentlich, und ich sage es gern auch noch einmal in die Runde hinein: Wir waren, glaube ich, die erste Organisation in Deutschland, die sich für den Einsatz von Biosimilars sehr stark gemacht hat. Wir haben 2008 einen ersten Leitfaden veröffentlicht und regelmäßig aktualisiert. Dass wir prinzipiell für Biosimilars und die Einsparmöglichkeiten sind, ist, glaube ich, unbenommen. Ich fand die Formulierung, die er gewählt hat, relativ provokativ, weil er einiges ausgelassen hat, beispielsweise dass es aufgrund der biotechnologischen Herstellung Variationen bei diesen Produkten geben kann. Es ist extrem wichtig, dass man diese veränderten, biotechnologisch hergestellten Wirkstoffe identifizieren kann, gerade dann, wenn Nebenwirkungen auftreten. Das setzt voraus, dass man als verordnender Arzt oder Ärztin in jedem Fall die Chargennummer kennt. Das ist eine simple Sache.

Ich frage mich auch, warum die anderen europäischen Staaten, die das einmal kurzfristig begonnen haben, letztlich diesen Austausch nicht durchgehend verfolgt haben. Im Gegenteil, es gibt kaum ein Land, in dem das derzeit so freigegeben ist.

Auf Ihr Beispiel zurückkommend, Herr Hecken: Da gab es eine Antwort, die ich nicht ganz verstanden habe. Natürlich geht es jetzt nicht um eine parenterale Zubereitung, sondern generell um das Problem, wenn ein Patient ein Biosimilar anstelle eines anderen bekommt und eine chronisch-entzündliche Erkrankung oder eine Tumorerkrankung hat, dann sollte der Arzt ausreichend Zeit haben, ihm das zu erklären. Wir wissen aus den Studien, die zu Biosimilars durchgeführt wurden, dass man damit Nocebo-Phänomene sehr wohl vermeiden kann. Ich glaube, es ist ein wichtiges Ziel, dass der Patient, egal, welche Zubereitungsform er als eine Alternative akzeptiert, die auf der einen Seite preislich günstiger ist, aber auf der anderen Seite der gut informierte Patient diese Dinge adäquat weiter nutzt. Es geht einiges durcheinander.

Ich denke, die Frage des Nocebo-Phänomens ist ganz klar zu beantworten. Dazu gibt es wirklich ausreichend Untersuchungen, dass dieses Nocebo-Phänomen nur dadurch vermieden werden kann, dass der Patient mit Vertrauen zu seiner Ärztin oder seinem Arzt adäquat informiert wird. Bei allem Verständnis – und letztlich haben sich die Apotheker in dieselbe Richtung geäußert –, das geht in dem Umfang in einer Apotheke nicht so wie in einer Praxis. Davon bin ich fest überzeugt und glaube, dass das in absehbarer Zeit so nicht realisiert werden kann.

Noch mal: Wir sind eindeutig – damit Herr Ermisch wieder ruhig schlafen kann – für Biosimilars. Wir kämpfen seit Jahren für Biosimilars durch wirklich unabhängige Informationen und rationale Empfehlungen. Wenn man in unsere Leitlinien schaut, sieht man, dass wir eindeutig dafür sind. Es gibt aufgrund der biotechnologischen Herstellung, aufgrund der

besonderen Krankheiten, die wir mit diesen Biosimilars behandeln, bestimmte Probleme. Ich glaube, das sollte man nicht zu kleinreden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. Ich habe mir auch mit Interesse die Regelungen in anderen europäischen Staaten angeschaut und finde es sehr charmant, wie es zum Beispiel bei den Franzosen geregelt ist, wo mit jedem Biosimilar, das auf den Markt kommt, automatisch Preisschrauben nach unten gedreht werden. Ob das am Ende des Tages zu besseren Ergebnissen führt als der Versuch, den wir jetzt unternehmen, wage ich zu bezweifeln. Aber sei es drum. Hier hat man jedenfalls die Diskussion, die wir jetzt führen, über den Transport von Informationen nicht und hat Wirtschaftlichkeitseffekte, die augenscheinlich vom Gesetzgeber bezweckt werden. – Jetzt habe ich Herrn Marxen. Bitte schön, Herr Marxen.

Herr Marxen (VZA): Ich spreche als Apotheker zu Ihnen und möchte noch einmal auf Ihren Freund zurückkommen, Herr Hecken, der offensichtlich von dem Gedanken beseelt zu sein scheint, dass die Substitution in parenteralen Zubereitungen eher unproblematischer zu handeln wäre als bei der Fertigarzneimittelabgabe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Der Freund ist beseelt von dem Gedanken, dass der Doktor letztlich den Patienten informiert, weil der Apotheker ihn darüber unterrichtet, dass er bestimmte Dinge getan hat. Das ist das einzig Beseelende an diesem Argument und nichts anderes.

Herr Marxen (VZA): Dann weg von Ihrem Freund zu der grundsätzlichen Situation der Substitution im Unterschied Fertigarzneimittel und parenterale Zubereitung: Bei den parenteralen Zubereitungen sehen wir das sowohl aus wirtschaftlicher als auch aus Arzneimitteltherapiesicherheitsgründen anders, da im wirtschaftlichen Bereich die Sonderregelung der Hilfstaxe ohnehin Wirtschaftlichkeitsreserven hebt, die im Fertigarzneimittelbereich nicht gegeben sind, da es gerade bei einem vielfachen Austausch auch zwischen den Biosimilars zu unterschiedlichsten Anbrüchen kommen würde, zu Verwürfen, die zulasten der GKV gehen würden und dass wir in der Praxis vermeiden wollen, bei einem gleichen Wirkstoff mit unterschiedlichsten Herstellern unter der Werkbank – – Wir nennen das immer das „Chaos unter der Werkbank“.

Das mag banal erscheinen, es gibt aber teilweise unterschiedliche Dosierungen von unterschiedlichen Herstellern. Das ist vom Gedanken der Arzneimitteltherapiesicherheit her sicherlich nicht förderlich. Deshalb hat der Gesetzgeber diese eben von der Juristin, Frau Dr. Püschel, zitierten Sonderregelungen gefunden, dass in dem Bereich nur kassenübergreifend Ausschreibungen möglich wären, und die Ausschreibungen in dem Bereich wieder zurückgenommen, die es damals auf Kassenseite gab. Da würde man jetzt einen Rückschritt gehen, der aus unserer Sicht wirtschaftlich nicht notwendig und aus Arzneimitteltherapiesicherheitsgründen kontraproduktiv wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marxen. – Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Augustin (DDG): Ich möchte noch einmal auf Herrn Ermisch zurückkommen und einen unterstellten Konsens ausräumen. Herr Ermisch, Sie haben gesagt, dass wir alle der Meinung sind, multiple Switches sind kein Thema mehr. Darüber müssen wir nicht sprechen. Ich sage aus immunologischer und aus klinischer Sicht, dass die Kenntnis über die Wirkung und die Nebenwirkungen nach einem, maximal zwei Switches aufhört und dass wir im Gegenteil über die Zeit damit rechnen müssen, dass die Unsicherheit in der Prädiktion von Wirkung und Nebenwirkung mit jedem weiteren Switch größer wird. Das heißt, dass wir uns in Praxi nicht darauf einlassen können, hier nicht zu wissen, wann durch wen und durch welches Präparat getauscht wird.

Ich will das mit einem Beispiel unterlegen: Wir haben konsekutiv 100 Patienten bei der schweren Hauterkrankung Hidradenitis suppurativa vom Originator Adalimumab auf ein und dasselbe Biosimilar-Präparat umgestellt und in 30 % eine sekundäre Wirkabschwächung oder

eine stärkere Nebenwirkung gehabt. Wir können das auch im Register verifizieren und haben es gerade publiziert. Glauben Sie also denjenigen, die in der Praxis sind und sehen, dass das, was in der Theorie funktionieren soll, tatsächlich nicht so funktioniert. Wir als Ärzte brauchen eine maximale Pharmakovigilanz und Kontrolle über das, was passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Augustin. – Jetzt kommt Frau Bilger.

Frau Dr. Bilger (Merck): Danke schön. – Ich möchte in dem Zusammenhang einmal auf die belastende Therapiesituation bei Kinderwunschpaaren im Rahmen der Reproduktionsmedizin mit Follitropin alfa-Präparaten hinweisen. Es ist eine relativ kurze Behandlung, die für die Patienten sehr belastend ist. Es gibt innerhalb eines Behandlungszyklus Mehrfachverordnungen. Wenn jetzt das Medikament gewechselt wird und wir verschiedene Mono- oder Multidoses-Pens haben, dann kann es ganz schnell zu Fehlanwendungen kommen.

Auch die Namen der Präparate – ich hole einmal kurz aus: Wir hatten neulich einen Fall, da haben die Ärzte gesagt, das ist der Albtraum. Wir haben verschiedene Präparate, die mit „O“ anfangen. Wenn jetzt das eine gegen ein Biosimilar ausgetauscht wird, ich sage einmal: Ovaleap ist ein Follitropin alfa-Biosimilar. Ovitrelle ist ein hCG zum Auslösen des Eisprungs. Orgalutran ist ein GnRH-Antagonist zur Downregulation. Diese Präparate werden alle in einem Zyklus benutzt, aber der Arzt wird mit Sicherheit nicht die drei mit dem „O“ in einem Zyklus verordnen. Aber wenn der Apotheker hier wild austauscht, kann das passieren, und das kann im Endeffekt den gesamten Erfolg des Zyklus kaputtmachen.

Um zu Herrn Ermisch zurückzukommen: Er hat gesagt, die EMA habe gesagt, die Biosimilars seien zugelassen, weil sie gleichwertig sind. Wir wissen mittlerweile, dass bezogen auf die Follitropin alfa-Präparate, was die klinisch relevanten Endpunkte für die Patienten sind, nämlich die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate, genau das Gegenteil belegt ist; denn die Lebendgeburtenrate und die Schwangerschaftsrate sind signifikant niedriger. Das haben verschiedene Metaanalysen und Real-World-Daten mit über 200 000 Zyklen belegt. Das kann also nicht im Interesse der Patienten sein. Deshalb bitten wir darum das Follitropin alfa von der Apothekenaustauschliste herunterzunehmen. Wie vorhin schon gesagt wurde, hat man in anderen Ländern bereits so entschieden, zum Beispiel in Norwegen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt Herr Rath, bitte.

Herr Rath (AbbVie): Ich wollte kurz das verstärken, was Herr Augustin gesagt hat, und auf das Thema eingehen, das Herr Ermisch ansprach, nämlich die Interpolation der Daten, dass wir sagen, der Austausch, den wir aus klinischen Studien kennen, ist sicher und das auf die mögliche Situation in der Apotheke zu übertragen, die wir hier besprechen. Da glaube ich, dass diese Evidenzsituation nicht gegeben ist, zum einen, weil der Mehrfachwechsel, wie er sich hier ankündigt, in dem Maße nicht untersucht ist und dazu gibt es meines Wissens keine Daten und keinerlei Evidenz auf die Situation in der Apotheke, wenn dieser Austausch in der Apotheke passieren soll. Das ist für mich etwas, wo ich sage, dafür fehlt uns bislang die Evidenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Bokemeyer.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich wollte gern für unsere gemeinschaftliche Stellungnahme der niedergelassenen wissenschaftlichen Gesellschaften aus Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie sprechen und auf Herrn Ermisch antworten, der am Anfang sagte, es ist doch klar, dass die Beratung in den Apotheken über einen Wechsel des Devices, verschiedene Situationen erfolgen kann. Das glaube ich wirklich nicht. Wir haben gerade in den letzten Jahren – das wollte ich auch gern zu Herrn Krüger darstellen – gezeigt, dass wir in den niedergelassenen Bereichen sehr damit einverstanden sind und die Biosimilar-Quote bei Adalimumab und Infliximab auf nahezu 100 % gebracht haben. Da gibt es überhaupt keine Skepsis. Aber es ist so, dass in diesem Rahmen durch die Assistenzkräfte Beratungsszenarien und strukturierte Beratungssituationen geschaffen wurden, die das darstellen können und den Arzt unterstützen. Ich glaube, dass in den Praxen und den

behandelnden Zentren genug da ist und das nur da geboten werden kann. Das ist einfach eine spezielle Beratung.

Das Nächste ist: Ich möchte Herrn Professor Augustin dringend unterstützen. Herr Rath hat es eben auch gesagt. Über mehrfache Switches wissen wir nichts, und wir werden durch mehrfache Switches eher Antikörperbildung induzieren und damit sekundäre Wirkungsverluste haben. Das ist ein Thema, über das wir nicht einfach so hinweggehen können. Ein prinzipieller Austausch günstiger Präparate gerne, das ist umgesetzt und wird auch weiter umgesetzt, soll aber unter gewisser Kontrolle und im Vertrauensverhältnis zwischen Arzt, der Fachassistenz und dem Patienten selbst sein. Dabei spielen die Nurses eine große Rolle, weil sie viel näher am Patienten sind. Natürlich soll das auch der Arzt machen, aber die Nurses sind da sehr effektiv, was wir, glaube ich, auch gut zeigen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Strangfeld, bitte.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Ich möchte mich den Vorrednerinnen und Vorrednern in dem Punkt anschließen, dass wir die Biologika-Therapie und Biosimilar-Therapie sehr schätzen und die Wirksamkeit in unseren Registerdaten gesehen haben. Ich finde Ihren Vorschlag für die Austauschbarkeit der Infusionstherapie gar nicht so verkehrt; denn da ist wenigstens die Nachvollziehbarkeit und Rückverfolgbarkeit plus Informiertheit des Patienten und Shared Decision möglich, allerdings für alles außerhalb der parenteralen Therapien. Austausch in der Apotheke heißt, dass wir zwar den gleichen Wirkstoff haben, aber immer unterschiedliche Trägersubstanzen und Herstellungen. Das heißt auch – das sehen wir in den Registerdaten –, dass wir unterschiedliche Injektionsreaktionen haben, die zur Verunsicherung von Patienten führen. Ich kann dem als Arzt nicht vorbeugen, weil ich nicht weiß, was in der Apotheke substituiert wird.

Zweitens kurz dazu, wie die Information zum Arzt kommt: Da muss ich sagen, Apotheker und Arzt können, wie Frau Eckert-Lill gesagt hat, ungünstig miteinander kommunizieren, aber wenn man einen Austausch von Patientendaten über ungesicherte Kanäle durchführt, handelt man nicht datenschutzkonform. Tatsächlich haben wir auch hier eine gesetzliche Verpflichtung. Gesicherte Kanäle für eine solche Kommunikation sollte man dann einrichten. Da habe ich noch nicht gesehen, wie diese Maßnahme durchgeführt werden soll.

Letzter Punkt: Herr Ermisch hat vorhin angesprochen, dass es keine Gefährdung gibt, außer es sprechen individuelle Faktoren der Patienten möglicherweise dagegen. Jetzt frage ich mich: Wie weiß denn der Apotheker von diesen individuellen Faktoren, von den Komorbiditäten der Patienten, von möglicherweise psychischen Faktoren oder anderen Dingen? Wie soll das in der Apotheke funktionieren?

Noch einmal ein großes Plädoyer: Wir brauchen Daten, um dies alles evidenzbasiert untersuchen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Strangfeld. – Frau Sander, Patientenvertretung, danach Herr Kilian, Herr Ermisch und Frau Müller.

Frau Dr. Sander: Ich glaube, es ist schon sehr viel zur Beratung der Apotheker gesagt worden, deshalb ziehe ich das zurück. Ich meine, wir haben im ersten Austauschabschnitt gesagt, uns ist die Beratung beim Arzt sehr wichtig. Das haben wir auch im Beschluss festgelegt. Aber, Frau Strangfeld, weil Sie gerade vom DRFZ gesprochen haben: Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass bestimmte Abweichungen – wir haben festgestellt, Biosimilar ist nicht immer gleich Biosimilar – vorliegen können und dass die Datensammlung, die Sie im DRFZ mit dem RABBIT-Register machen, auch wirklich Unterschiede hervorgebracht hat. Vielleicht könnten Sie darauf noch einmal eingehen. Ich gehe dabei zum Beispiel auf Enbrel, Etanercept, ein.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Wenn ich direkt darauf antworten darf?

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

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Das war eine der frühen Untersuchungen, die wir durchgeführt haben, dass wir Enbrel-Originalsubstanz versus Biosimilar untersucht haben; gleicher Wirkstoff, aber unterschiedliche Trägersubstanzen, die dann doch zu sehr unterschiedlichen Injektionsreaktionen geführt haben, besonders Hautreaktionen, die bei Enbrel, also der Originalsubstanz, häufiger waren und beim Biosimilar nicht so häufig auftraten und zu unterschiedlicher Therapiekontinuität geführt haben. Frau Sander, das waren die Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hat das irgendwelche Auswirkungen auf die Zulassung des Biosimilars gehabt?

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Nein, auf die Zulassung des Biosimilars nicht; denn wir im Register können die Substanzen erst nach der Zulassung beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber wenn das relevante Unterschiede, was die Reaktion an der Injektionsstelle angeht, gewesen wären, dann stellt sich mir die Frage, ob nicht im Nachhinein die Zulassungsbehörden gesagt hätten, wir sehen da Unterschiede zwischen dem Originator und dem Biosimilar.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Genau. Im Nachhinein war es so, dass dem Originator eine andere Trägersubstanz zugeordnet wurde. Man hat die Formulierung anders gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, die Regulatoren haben reagiert.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sander, sind Sie fertig, oder haben Sie noch eine Frage?

Frau Dr. Sander: Zurzeit nicht, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Herrn Kilian.

Herr Kilian (MEDICE): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Unsere Stellungnahme haben wir geschickt. Dazu möchte ich nichts sagen. Ich kann Ihnen aber eines sagen: Ich würde sie heute komplett anders schreiben, und zwar aus folgendem Grund: Seit vier Monaten hat sich für uns die Situation komplett geändert, und wir reden gerade über Details eines Verfahrens, das am Ende nur ein Ziel hat, nämlich Austauschbarkeit, und das nicht, weil man die Austauschbarkeit so schön findet, sondern weil es unter dem Strich Kosten sparen soll. Das ist auch alles verständlich.

Aber ich möchte beantragen oder darum bitten, das gesamte Verfahren nach hinten zu verschieben, und zwar ähnlich, wie es der G-BA schon einmal – wie ich fand sehr umsichtig – gemacht hat, als es um die Heparine und die Schweinepest ging. Ich weiß nicht, ob Sie sich noch erinnern. Da musste ein Großteil gekeult werden, und dann gab es nicht genug Schweinemukosa. Für die Versorgung in Deutschland wäre es wahrscheinlich nicht sinnvoll gewesen, das Verfahren direkt durchzusetzen. Sie haben es verschoben – sehr umsichtig wie ich fand – und später wieder aufgenommen.

Lassen Sie mich kurz auf die jetzige Situation eingehen: Jeder von Ihnen mag sich die Frage stellen, ob irgendetwas falsch an dem ist, was ich Ihnen jetzt kurz für MEDICE und ich denke, auch für die andere Industrie, die wie wir in Deutschland oder Europa produziert, darstelle. Wir erleben momentan eine Inflation von 8 %. Das wird vielleicht noch mehr werden, wenn die Energie teurer oder vielleicht der § 24 gezogen wird. Man hört, wie teuer das Gas dann werden kann. Dass es nur teurer wird, ist nur der best case. Das Ganze erleben wir in einer Situation, in der wir über Preismoratorium, über Festbeträge einer der wenigen Industriezweige sind, die nicht in der Lage sind, dieses weiterzugeben und uns damit zu retten. In der Situation sprechen wir gerade über eine Maßnahme, die dazu führt, dass noch mehr eingespart wird. – Das ist Punkt eins.

Punkt zwei ist, wenn Sie schauen, was unser Minister Lauterbach in der Situation macht. Rettet er die Versorgung an der Stelle, an der die gemeinsame Selbstverwaltung genau wie

wir ein großes Interesse hat? Er schreibt in seinem Gesetz, Stellungnahme morgen usw., welche zusätzlichen Abgaben, AMNOG nach sieben Monaten. Sie kennen das alles. Wenn Sie dort hineinschauen, sehen Sie an keiner Stelle, dass irgendwo erkannt wird, dass es jetzt hier wirklich eng wird.

Dritter Punkt: Wenn Sie bei der Gasversorgung sehen, wie die gesetzliche Lage ist: Was ist beschlossen? Was weiß eigentlich jeder? Wo wird zuerst abgestellt werden müssen, falls es knapp wird und falls – ich nenne es einmal – der Gutmensch Putin am 22. Juli die Gasleitung nicht wieder aufmacht? Das heißt, wir sind dann in der Situation, dass unsere Zulieferer – das sehen wir jetzt schon bei MEDICE – massiv die Preise erhöhen. Die Gewerkschaften stehen Schlange und sagen verständlicherweise, unsere Leute müssen mehr verdienen, und wir können es nicht weitergeben. Zusätzlich droht uns, dass wir nicht mehr produzieren können, wenn wir kein Gas haben. – Das als Beispiel aus unserem Haus, damit Sie verstehen, was ich meine.

Wir sind dafür ausgezeichnet worden, zwei Blockheizkraftwerke mit Restenergienutzung zu haben. Sie funktionieren aber dummerweise mit Gas. Wenn Sie die ausschalten, können wir nicht mehr produzieren. Ich gehe einmal davon aus, dass es vielen Firmen hier in Deutschland genauso geht. Das heißt, die Versorgung, lieber Herr Ermisch, hat wirklich – – Wir stehen da wirklich vor einem echten Problem. Wenn Sie das alles addieren, kann ich nur empfehlen, ob man nicht ähnlich wie damals bei der Schweinepest überlegt, ob das der richtige Zeitpunkt ist oder ob es nicht sinnvoll wäre, das ganz große Unwetter erst einmal vorbeiziehen zu lassen.

Ich mache Ihnen einen Vorschlag, vielleicht im Winter des nächsten Jahres zu überlegen, was dann übrig ist, wie die Situation ist, ob man zu diesem Zeitpunkt das Verfahren noch einmal aufleben lässt. Das würde vielleicht, Herr Professor Hecken, bei der Sachlage etwas Dampf aus dem Kessel nehmen, dass man sich jetzt entscheiden muss, wie man versucht, aus den vielen Kommentaren und Stellungnahmen etwas Konsensfähiges zu machen. Wenn ich das so höre, möchte ich jetzt nicht unbedingt tauschen, wenn Sie verstehen, was ich meine. Es gibt im Grunde genommen keine Lösung, mit der Sie es allen rechtmachen können. Das steht fest. Deshalb schließe ich mit der Idee, das einmal zu prüfen.

Als Letztes noch: Wenn ich mir heute etwas wünschen dürfte, würde ich mir von meiner Selbstverwaltung eines wünschen, dass sie dasselbe macht, was Bundeskanzler Scholz in der letzten Woche gemacht hat. Er hat nämlich die konzertierte Aktion einberufen und gesagt: Alle an einen Tisch. Wir schauen uns an, wo die schärfsten Einschnitte sind. Das, denke ich, müssten wir im Gesundheitswesen auch machen. Ich glaube, ein gutes Kriterium wäre, wenn wir uns anschauen, wer die Institutionen sind, die diese Preiserhöhungen, die jetzt kommen, nicht weitergeben können. Das könnten zum Beispiel auch Kliniken sein usw. Damit, denke ich, sollten wir uns jetzt befassen und es dem Putin nicht zu leicht machen. Wir überlegen, was wir noch wie lange produzieren können, wenn das so weitergeht. – Das war es, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kilian. Ich glaube, die Suche nach einer das Patientenwohl befördernden Lösung wird durch ein Verschieben nicht einfacher. Dass wir im Moment eine schwierige Situation haben, sehe ich, aber da sage ich, da sind wir leider in der relativ bescheidenen Situation, dass dem Gesundheitswesen im nächsten Jahr wahrscheinlich 22 Milliarden Euro fehlen. Auch das, was wir übermorgen um 9:30 Uhr im Rahmen der Verbändeanhörung gemeinsam diskutieren, löst dieses Problem eher nur am Rande. Wenn wir all das, was Sie an Belastungen beschrieben haben, die möglicherweise auf uns zukommen, nicht lösen, bedeutet das, dass derjenige, der mehr für das Gas bezahlt, mehr für den Sprit bezahlt, mehr für allgemeine Lebensmittel bezahlt, am Ende nicht nur 0,3 mehr Zusatzbeitrag bezahlt, sondern – Sie wissen, 15 Milliarden Euro sind ein Beitragssatzpunkt – vielleicht einen ganzen Beitragssatzpunkt. Also können wir hier jonglieren.

Die Not ist groß, und diese Koalition hat beschlossen, sie will eine schwarze Null. Deshalb gibt es nur 2 Milliarden Euro Bundeszuschuss plus 1 Milliarde Euro Darlehen. Herr Lauterbach hat

gesagt, es gibt keine Leistungskürzungen. Das nehmen wir zur Kenntnis. Des Weiteren wurde gesagt, auch die Beitragssätze sollen stabil bleiben. Wie man das machen soll, weiß ich nicht. Ich habe Jura studiert, weil ich in den Naturwissenschaften unbegabt war. Deshalb brauch ich das nicht zu rechnen. Es kann auch nicht funktionieren. Deshalb, glaube ich, ist das Schieben eine Sache, die das Problem am Ende des Tages nicht löst. Aber sei es drum. Die Notlage, die Sie beschreiben, sehe ich. Die sehe ich aber auch in anderen Bereichen. Wenn ich an den klassischen Generika-Bereich denke und mir vorstelle, wie dort Transportkosten von irgendwelchen Grundstoffen oder von im Ausland hergestellten Produkten noch finanziert werden sollen, dann weiß ich auch nicht, wie das funktionieren soll. – Jetzt habe ich Herrn Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Nachdem es in den Antworten teilweise angeklungen ist, würde ich jetzt die Frage zur Pharmakovigilanz nachschieben. Ich glaube, es besteht Einigkeit darin, dass es Situationen gibt, in denen der Arzt die Chargenbezeichnung des Produktes, das der Patient letztlich eingenommen hat, benötigt. Ich frage mich allerdings, wie der Arzt heute an diese Information kommt. Nehmen wir an, er verordnet, sagen wir nicht immer Humira, nehmen wir einmal Hyrimoz, um einen anderen Handelsnamen zu nehmen und gibt dem Patienten das Rezept darüber mit, und das Hyrimoz wird in der Apotheke beliefert. Wie erfährt der Arzt jetzt die Chargenbezeichnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Dr. Radev, bitte.

Frau Dr. Dicheva-Radev (AkdÄ): Vielleicht kann ich das beantworten, weil wir bei der AkdÄ die Nebenwirkungsmeldungen der Doktors entgegennehmen. Ganz klar: gar nicht. Das Problem besteht, und das Problem müssen wir irgendwie lösen. Momentan ist es so, dass wir Chargenbezeichnungen von den Ärzten bei einer Nebenwirkungsmeldung nur bei den Impfstoffen mitgeliefert bekommen, weil der Arzt naturgemäß die Packung in der Hand hat und den entsprechenden Aufkleber abziehen kann. Bei allen biologischen Arzneimitteln fragen wir nach, wenn es etwas ist, wo wir vermuten, dass es chargenbezogen sein kann, zum Beispiel wenn es die erste Gabe ist oder unter anderen Umständen.

Wenn Sie immunvermittelte Nebenwirkungen haben, die nach mehreren Gaben aufgetreten sind, dann ist es sicherlich kein Chargenproblem, sondern ein Problem, das mit dem Arzneistoff an sich zusammenhängt. Da ist es vielleicht nicht so notwendig, die Chargenbezeichnung zu kennen. Das ist ein Sonderfall. Nichtsdestotrotz dürfen wir nicht vergessen, dass es um europäische Gesetzgebung geht. Wir sind verpflichtet, das irgendwann einmal in nationale Gesetzgebung umzusetzen. Es steht mittlerweile auch in den meisten Fachinformationen, dass das irgendwie dokumentiert werden soll. Das kommt alles durch die Europäische Pharmakovigilanz-Richtlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dicheva-Radev. – Jetzt hat sich dazu noch Herr Wegner gemeldet.

Herr Dr. Wegner (Medipolis Gruppe/Saale-Apotheke): Ich wollte das aus Apothekensicht unterstreichen. Abgesehen davon, dass es ohnehin schwierig ist, die Informationen unregelmäßig zu vermitteln – das haben wir heute schon diskutiert –, besteht die Notwendigkeit, dass der Patient dieser Datenübertragung an den Arzt überhaupt zustimmt. Das heißt, wenn er dem nicht zustimmt – und das hat die Beschlussvorlage auch festgestellt –, dann reißt genau an dieser Stelle die Pharmakovigilanzkette ab. Das betrifft meiner Ansicht nach sowohl die Fertigarzneimittel als auch die parenteralen Zubereitungen.

Wenn ich darf, würde ich kurz noch auf Frau Professor Strangfeld eingehen: Insbesondere bei den parenteralen Zubereitungen schließt sich meiner Meinung nach diese automatische Substitution auf der Apothekenebene aus, weil wir genau dort dieses indikationsbezogene Problem haben, dass diese Substanzen, falls nicht verfügbar oder irgendwie in der Versorgungskette abgerissen sind, letztlich zu letalen Folgen für diese Patienten führen können, wenn Krebspatienten nicht zum richtigen Zeitpunkt oder nicht ausreichend lange mit

diesen Substanzen versorgt werden können. Das ist, glaube ich, auch von der Indikation her noch einmal eine besondere Situation, bei der man absolut ausschließen muss, dass es dort zu Versorgungsabbrissen kommt.

Das möchte ich noch einmal sagen. Ich berichte hier quasi aus dem Maschinenraum der Versorgung. Wir haben diese Patienten sozusagen vor uns. Wir sprechen mit ihnen, und ich glaube, es ist in keiner Weise gerechtfertigt, wenn man dort zulässt, dass in irgendeiner Art und Weise Versorgungsabbrisse zustande kommen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sander auch noch einmal zur Vigilanz. – Es erstaunt mich jetzt, dass wir bei der Austauschbarkeit über ein Problem diskutieren, das aufträte, obwohl wir dieses Problem heute schon haben.

Herr Prof. Augustin (DDG): Herr Hecken, vielleicht kann ich direkt dazu Stellung nehmen, weil ich auch noch etwas dazu sagen wollte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gern.

Herr Prof. Augustin (DDG): Wir führen Patientenregister. Ich selbst leite eines, auch Frau Strangfeld und ihre Kollegen. In diesen Registern ist das A und O, die Wirksubstanz und den Hersteller zu erfassen. Das tun wir dann, wenn wir dies als Meldung bekommen. Die Charge ist da nachrangig. Uns geht es darum, dass wir die Primärinformation erhalten, was beim Austausch in der Apotheke nicht mehr der Fall sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wir nehmen das zur Kenntnis. – Frau Sander.

Frau Dr. Sander: Meine Frage geht an Frau Dicheva-Radev, ob es nicht wichtiger wäre, den Handelsnamen, den Präparatnamen zu wissen. Aber ich glaube, Herr Augustin hat mir da vorgegriffen. Aber an diejenigen, die die Register führen: Sie dürfen gern noch etwas dazu sagen, dass es vor allem wichtig ist, in diesem Fall den Präparatnamen zu wissen.

Frau Dr. Dicheva-Radev (AkdÄ): Ja, natürlich. Beides ist wichtig. Wenn Sie aber das eine liefern, können Sie auch das Zweite mitliefern. Es ist keine Umstellung, wenn sie ein Fertigarzneimittel liefern und die Chargenbezeichnung dazugeben. Man müsste das so oder so an den Arzt weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht können Sie mir da einmal auf die Sprünge helfen, Frau Radev oder Herr Augustin. Werden alle Patienten in diesen Registern erfasst, oder ist das eine – –

Herr Prof. Augustin (DDG): Wir haben keine Kompletterfassung, weder bei den Rheumatologen noch bei uns in der Dermatologie. Aber wir haben eine sehr weitreichende Erfassung bei uns mit über 2 000 Praxen und Kliniken und decken damit im Wesentlichen die Pharmakovigilanz ab und wollen die Differenzierung zwischen den einzelnen Biosimilars haben. Das erreichen wir, wenn wir das Präparat und den Hersteller kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Dem möchte ich von der rheumatologischen Seite nur kurz zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ermisch hat eine Nachfrage dazu, dann machen wir in der Rednerliste weiter.

Herr Dr. Ermisch: Das ist jetzt die Perspektive der prospektiven Erfassung im Register. Ich hatte die Pharmakovigilanz tatsächlich immer so verstanden, dass sie vom Ereignis ausgeht. Es tritt ein Ereignis auf, und das Ereignis wird gemeldet. Dann ist doch die primäre Informationsquelle jetzt wie in Zukunft derjenige, der das Ereignis berichtet, also der betroffene Patient, die betroffene Patientin. –Hier wird der Kopf geschüttelt.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Darf ich kurz etwas dazu sagen? – Sie haben, wenn Sie nur den betroffenen Patienten, die betroffene Patientin oder den Arzt, die Ärztin haben, keinen

Nenner. Dann haben Sie nur die Spontanmeldung und können davon ausgehend, ehrlich gesagt, nicht sehr viel sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Ich gehe davon aus, natürlich ist das dann die Spontanmeldung, aber auch sonst: Wo ist das Hindernis, die Information, wenn es um das Register geht, bei der nächsten Konsultation zu versuchen, zu erfragen oder den Patienten zu bitten, wie in anderen Fällen ein Patiententagebuch zu führen, oder – und das ist die Zukunft – das mit der ePA abzuglätten, wo die Information in absehbarer Zeit enthalten sein wird. Das heißt, für mich ist das zum einen ein Problem, das schon heute besteht. Das wird nicht durch eine Substitution ausgelöst, sondern es besteht schon heute. Der Weg ist aktuell der Patient, mit dem man sprechen muss. Zukünftig ist es in absehbarer Zeit elektronisch gelöst. Deshalb wundere mich die Vehemenz, mit der das vorgebracht wird, und deshalb wollte ich fragen, ob ich irgendetwas an diesem Weg falsch verstanden habe, und bisher glaube ich das nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe es ähnlich. – Jetzt haben wir Frau Radev. Sie werden es uns erklären. Dann machen wir in der Wortmeldeliste weiter. Bitte schön, Frau Radev.

Frau Dr. Dicheva-Radev (AkdÄ): Es hat sich eigentlich erledigt. Sie haben vollkommen recht, Herr Ermisch, es ist beides Pharmakovigilanz, ob Sie ein Register führen oder ob Sie Spontanmeldungen sammeln. Das Problem besteht, und es muss gelöst werden. Aber es wird nicht dadurch gelöst, wenn hier eine Austauschbarkeit implementiert wird, die das Problem eigentlich verschärft. Es soll an den Arzt gemeldet werden, wieso, weshalb und datentechnisch sicher. Das funktioniert nicht. Sie können jetzt nicht irgendetwas implementieren und sagen, das Problem besteht sowieso schon, und wir schreiben dann irgendetwas hinein, und wenn es nicht funktioniert: na ja, das Problem war schon da. Verstehen Sie, das ist etwas zu kurz gedacht. Sie gehen jetzt an biologische Arzneimittel heran, also muss irgendwie eine Lösung implementiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Radev. – Herr Augustin.

Herr Prof. Augustin (DDG): Zunächst kann die strukturierte Registerforschung im Pharmakovigilanzbereich nicht mit Spontanmeldungen verglichen werden. Wir machen gerade diese Register in vielen Indikationsbereichen, um dichtere, validere oder umfassendere Daten zur Sicherheit und anderen Merkmalen der Versorgung zu haben. Diese Meldungen beruhen darauf, dass wir sie online bekommen und dass wir von dem Moment der Verordnung durch die Dokumentation des Arztes wissen, welches Medikament eingesetzt wird. Eine Änderung des Medikamentes erfahren wir post-hoc nach sechs bis zwölf Monaten, wenn die nächste Vorstellung des Patienten erfolgt. Das ist viel zu lang, um in der Zwischenzeit die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten und diese Daten zu analysieren. Wir wären permanent dabei, post-hoc-Daten und Informationen ändern zu müssen, die wir nicht haben. Ich glaube, das sehen die anderen Registerbetreiber genauso.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Herr Bokemeyer noch dazu.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich mache im gastroenterologischen Bereich bei Colitis diese Register. Man muss aber klar sagen, Register sind nur eine zusätzliche Sache. Sie sind nicht definiert. Sie müssen finanziert, müssen abgebildet werden. Wenn Sie möglichst komplette Daten haben wollen, müssen Sie wissen, wie die Psychologie, die Philosophie der Patienten ist. Wenn Sie immer mehr abfordern, bekommen Sie immer weniger Daten. Das sind wir lange durchgegangen. Man muss sich genau überlegen, was man haben möchte. Da bin ich bei Herrn Augustin. Wenn wir den Firmennamen haben, wissen wir schon sehr viel. Wir machen sehr viel über PROs, dass wir die über Variables einsammeln, die Daten über Apps einsammeln, weil es sonst nicht machbar ist. Das ist aber nicht die normale Prozedur. Das ist eine zusätzlich implementierte, teilweise von der Industrie neutral unterstützte Maßnahme; denn sonst könnten wir das nicht darlegen. Es ist besser, manchmal kontinuierliche Daten zu

haben, die nicht zu intensiv sind, um eventuell nachzufragen, bevor man immer alles haben will, und es wird nicht ausgefüllt. Ich mache das seit zehn Jahren, das ist die Philosophie dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir gehen weiter in der Wortmeldeliste. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Müller (VZA): Vielen Dank auch für das Behalten der Übersicht. – Ich würde gern auf einen anderen Punkt eingehen. Ich hatte vorhin den Eindruck, dass es doch erheblichen Dissens darin gibt, was der Regelungsauftrag des G-BA nach dem Gesetzgeber ist. Das geht hier bunt durcheinander. Teilweise ist die Rede von multiplen Switches untereinander. Es ist auch, ehrlich gesagt, nicht so einfach gewesen, das herauszufinden, weil es nicht nur um den Satz 5 in § 129 Abs. 1a geht, den man im Gesetz schon findet, sondern es gibt diesen versteckten Satz 12, der mit dem Implantateregistererrichtungsgesetz vom 12. Dezember 2019 implementiert worden ist, der erst zum 16. August 2022 in Kraft treten wird und den man tatsächlich nicht überall findet. Bei Juris ist er inzwischen abgebildet, woanders sucht man ihn vergeblich. Der sagt ausdrücklich, dass Regelungen für preisgünstige Arzneimittel nur dann entsprechend gelten, wenn der G-BA für im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel Richtlinien für die Austauschbarkeit – und jetzt kommt es – in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel festgestellt hat. Diesen Satz 12 halte ich für sehr maßgeblich. Den muss man sich noch einmal in Ruhe ansehen.

Wenn wir dann zu dem Ergebnis kommen, dass der Regelungsauftrag des G-BA lautet, Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken – und so verstehe ich im Übrigen den jetzt schon im § 129 Abs. 1a SGB V stehenden Satz 5 –, dann muss man sich doch die Frage stellen, was man machen kann. Unserer Meinung nach ist das letztlich eine verbindliche Liste mit Referenzarzneimitteln und dazu dem oder den Biosimilars, gegen die einmal ausgetauscht werden kann. Möchte der Arzt einen Austausch unter verschiedenen Biosimilars, dann kann er das verordnen. Im Übrigen geschieht das schon weitgehend. Das ist bereits angeklungen. Wir reden hier über Switchraten in Form von ärztlicher Verordnung in Höhe von mindestens 93 % bis 97 % habe ich gelesen –, mitunter 100 % Switchrate, und wir reden hier letztlich nach unserem Verständnis nur noch über diesen kleinen verbleibenden Rest von 7 %, 3 % an Referenzarzneimitteln, die in der Apotheke noch durch ein Biosimilar substituiert werden sollen.

Dann möchte ich noch kurz auf die Besonderheit der parenteralen Zubereitung und den Rechtsrahmen eingehen, den der G-BA dort nach unserer Auffassung hat. Ich meine, Herr Marxen hat vorhin schon angedeutet, dass der G-BA hier in seinem Beschluss gerade nicht hergehen und sagen kann, hier muss gegen ein preisgünstigeres Arzneimittel ausgetauscht werden. Da gibt es mit gutem Grund schon die gesetzliche Regelung des § 130a Abs. 8a SGB V, weil man nicht die verschiedenen Anbrüche unter der Werkbank haben will. Das ist auch im Interesse der Kassen geschehen, dass man diesen § 130a Abs. 8a in das Gesetz implementiert hat, nämlich einheitlich und gemeinsam kassenübergreifend auszuschreiben, weil die Kassen zum Schluss die Verwürfe bezahlen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Subert, bitte.

Frau Subert (ratiopharm): Auch wenn es schon einige Minuten her ist, möchte ich gern an das anknüpfen, was Herr Kilian sagte. Es wird so viel darüber gesprochen, dass die Lieferkettensicherheit erhöht werden müsste. Wir haben gerade über das Thema Transportkosten gesprochen. Teva hat in der nahen Vergangenheit 1 Milliarde US-Dollar in die Entwicklung biopharmazeutischer Präparate investiert, davon einen Großteil in das Projekt „Genesis“. Das ist eine Biosimilar-Anlage hier in Deutschland, in Ulm, die nächstes Jahr in Betrieb genommen werden soll. Es sind unglaubliche Summen, die investiert wurden.

Wenn man jetzt sieht, dass das, was im Generika-Bereich eigentlich falsch gemacht wurde, weshalb jetzt keine Marge mehr da ist, um solche extremen Schwankungen, mit denen wir alle konfrontiert sind, abzufangen, wenn das gleiche Vorgehen auf die Biosimilars übertragen

wird, sehen wir das mit ganz großen Bauchschmerzen und wissen nicht, wie sich die Zukunft gestalten soll, wenn die Firmen, die in lokale Standorte in Deutschland investieren, letztlich existenziell bedroht werden. Ich denke, darüber muss mehr nachgedacht werden. Lieferkettensicherheit wird nicht dadurch hergestellt, dass man im Rabattvertrag vereinbart, dass die Lieferung gewährleistet werden soll, sondern man muss schauen, dass das systematisch funktioniert.

Von daher: Dieses Risiko des Preisverfalls sehen wir mit großen Bauchschmerzen und stellen uns die Frage: Gibt es überhaupt die Notwendigkeit für weitere Regulationen im Biosimilarbereich? Es gibt auf KV-Ebene schon die Biosimilar-Quoten. Reicht das nicht aus? Ich meine, da wird schon eine Menge gemacht. Auch die Ärzte sind angehalten – es gibt das Wirtschaftlichkeitsgebot –, das wirtschaftlichste Präparat einzusetzen. Es ist eine Spirale, die in Gang gesetzt und auf den nächsten Bereich übertragen wird, die für Unternehmen wie unseres, die einen großen Fußabdruck im Generika-Bereich haben, mit der Perspektive, weiter in den Biosimilar-Bereich einzusteigen, wirklich existenziell bedrohlich sein kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich kann nur das sagen, was ich eben bei Herrn Kilian gesagt habe. Das müssen Sie am kommenden Mittwoch bei der Anhörung bei Herrn Müller im BMG vortragen. Wir haben uns den gesetzlichen Auftrag, diese Regelung vorzunehmen, nicht erteilt, sondern der Gesetzgeber hat ihn erteilt. Wir haben im ersten Schritt die Austauschbarkeit beim Arzt geregelt, und die ist vernünftig geregelt. Dabei hat es relativ wenige Probleme gegeben. Die hohen Biosimilar-Quoten sehe ich auch. Ich sehe Bereiche, in denen wir zu 100 % Rabattverträge sogar mit den Originatoren haben. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach der gesetzgeberischen Ratio, aber die darf ich leider auch nicht beantworten. Ich bin gesetztesunterworfen, und wir haben diesen Regelungsauftrag.

Der Gesetzgeber hat – das hat Herr Lauterbach in der vergangenen Woche noch einmal gesagt – diesen Auftrag auf einer Veranstaltung, die mit Pharmaunternehmen stattgefunden hat, ausdrücklich nicht zurückgezogen, sondern er hat gesagt, ich warte ab, was der G-BA beschließt, und dann werde ich das einer kritischen Exegese unterziehen – was immer das bedeuten mag. Die kritischen Exegesen des BMG sind, glaube ich, nicht immer vorhersehbar.

Frau Kretschmer hat ihre Wortmeldung zurückgezogen. Sie wollte auch auf die allgemeinen Wirtschaftlichkeitsdinge hinweisen. Wie gesagt, ich habe mir die Listen angeschaut, und wenn ich sehe – Rheumatologie, Dermatologie –, was ich da für hohe Rabattquoten habe, dass sogar die Originatoren die Hauptrabattvertragspartner sind, da stellt sich die Frage, worüber wir diskutieren, was das Wirtschaftlichkeitspotenzial angeht. Vor diesem Hintergrund mache ich an dieser Stelle aus meinem Herzen keine Mördergrube, dass das sehr schwierig ist. Ordnungspolitisch klingt manches wesentlich einfacher.

Wir hatten vor einiger Zeit eine Anhörung, in der von der Zulassungsbehörde klipp und klar gesagt wurde: Wo ist euer Problem? Wir haben üblicherweise Bezug nehmende Zulassungen. Wir haben üblicherweise Gott sei Dank noch nicht die Situation, dass es hier Blanko-Generika-Zulassungen gibt, unter die einfach ein Stempel gemacht wird, und die Dinge sind austauschbar. Ansonsten hätten die Regulatoren einen dramatischen Fehler gemacht, und dass wir bei biologischen Arzneimitteln zwischen unterschiedlichen Chargen eines Originators manchmal größere Unterschiede haben, als es zwischen Originator und Biosimilar der Fall ist, das ist auch eine allgemeine Erkenntnis.

Vor diesem Hintergrund ist das, was wir hier diskutieren, für mich ein Punkt – das bitte ich zu berücksichtigen –, der mich einigermaßen an Diskussionen erinnert, die wir vor vielen Jahren geführt haben, als es um Generika klassisch ging, wobei ich Biosimilar nicht mit allgemeinen chemischen Generika gleichsetzen will, wo aber dann teilweise unter diesem Nocebo-Effekt befürchtet wurde, wenn der multimorbide Patient dann die grüne statt der roten Tablette bekommt, treten aufgrund von diffusen Ängsten Wirkverluste ein. Dass wir es bei Biologika mit komplexeren Wirkstoffen zu tun haben, sage ich ausdrücklich, damit niemand behauptet,

Hecken habe ein chemisches Generikum mit einem Biosimilar verglichen oder zwei Biosimilars untereinander mit zwei chemischen Generika. Die Frage ist nur: Wie kommen wir hier zu einem halbwegs vernünftigen Verfahren, das am Ende des Tages auch die Patientinnen und den Patienten mitnimmt?

Es ist richtig, und da bin ich wieder bei Ihnen, wir können nicht sagen, wir haben heute schon ein Problem. Der Doktor merkt es nicht, wenn am Ende in der Apotheke ausgetauscht würde. Da kann ich nicht im Fatalismus sagen, naja, wenn er es heute nicht merkt, mache ich das jetzt zum regelhaften Symptom, dass dann aus dem bisschen Chaos das ganz große Chaos gemacht wird. Aber Faktum ist, dass es heute Informationsgaps gibt, die sich in den Registern, die keine Vollerfassung beinhalten, nicht niederschlagen. – Jetzt habe ich Frau Ten Haaf.

Frau Ten Haaf (BAH): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich wollte zur Pharmakovigilanz und zur Fragestellung von Herrn Ermisch von vorhin auch etwas sagen. Wir haben einfach die Rahmenbedingungen dafür nicht, dass wir die Charge dokumentieren. Da schließe ich mich Frau Dr. Eckert-Lill an. Es ist (noch) nicht vorgesehen. Darum kann es auch keine Rückmeldung an den Arzt geben oder das generell Pharmakovigilanz-Daten weitergegeben werden. Herr Professor Hecken, es tut mir leid, dass Sie diesen gesetzlichen Auftrag haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Keine Angst, Sie brauchen kein Mitleid mit uns zu haben. Wir haben komplexere Aufträge. Ich habe diese Woche noch Ersteinschätzungen, Notfallversorgung. Das ist ähnlich von unterschiedlichen Sichtweisen geprägt. Danke für das Mitleid, aber das wird hier amtsangemessen ertragen und mitgetragen. – Jetzt haben wir Herrn Rath.

Herr Rath (AbbVie): Herr Ermisch hat das Thema der elektronischen Patientenakte aufgebracht. Dazu noch zwei Kommentare: Es ist, glaube ich, auch in dieser Runde Konsens, dass eine elektronische Patientenakte ein Register keinesfalls ersetzen kann.

Das Zweite ist, wenn wir uns anschauen, wie es derzeit genutzt wird, und auch, wenn wir perspektivisch schauen, ist es sicherlich schwierig, jetzt zu sagen, später nutzen wir die sowieso alle. Ich glaube, dazu wird es wohl nicht kommen, so meine Prognose. Es ist nach wie vor so, dass das Ganze freiwillig ist. Wenn wir voraussetzen, dass es in diesem Kontext alle tun, können wir, glaube ich, von dieser Tatsache nicht ausgehen, und für mich zum jetzigen Zeitpunkt schon gar nicht. Ob es in Zukunft so sein wird, ist zumindest unsicher, dass sie uns gewisse Ergebnisse liefern kann, die uns bei der Pharmakovigilanz entsprechend unterstützen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da würde ich Ihnen uneingeschränkt recht geben. Wenn wir den Beschluss konditional auf den Zeitpunkt befristen würden, an dem alle die elektronische Patientenakte nutzen, können wir faktisch alles beschließen, weil es niemals Platz greifen würde. Ich stelle mir auch die Frage, ob es sinnvoll ist, hier auf Insellösungen zu gehen, also jeder, insbesondere der klassische Multimorbide, den ich mir in einer fortgeschrittenen Therapiesituation vorstelle, lässt sich das auf sein Handy geben und fragt das nach, während man in anderen Staaten wie Frankreich das zehn Jahre erprobt hat und jetzt auf zentralisierte Modelle geht, wobei wir alle die datenschutzrechtlichen Friktionen kennen. Auf die elektronische Patientenakte würde ich heute keine Wette abschließen. – Jetzt haben wir zumindest einen kleinen Konsens erzielt. Da freue ich mich doch schon wieder. Dann ist der Tag zwar im Hauptproblem nicht gelöst, aber immerhin. Man freut sich auch über Kleinigkeiten. – Frau Müller und danach Frau Sander von der Patientenvertretung.

Frau Müller (VZA): Ich wollte noch ein für uns ureigenes Thema zur Frage der Wirtschaftlichkeit ergänzen. Man darf bei der ganzen Sache neben dem Leben der Ärzte, was die Anlage VIIa angeht, und den ohnehin schon hohen Switchraten neben dem Wettbewerb, den sich die Hersteller machen, die Hilfstaxe nicht außer Acht lassen. Der DAV befindet sich aktuell wieder in einem Schiedsverfahren – damit sage ich, glaube ich nichts, was ich nicht sagen darf – bei drei wesentlichen Substanzen, nämlich Bevacizumab, Rituximab und

Trastuzumab. Da wird es sehr zeitnah in der Anlage 3 neue Abschlüsse geben, und das ist ein weiteres Instrument, das aus Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten aus unserer Sicht jede weitere Diskussion entbehrlich macht. Aber das nur zur Vervollständigung, dass die Anlage 3 hier auch einmal genannt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Frau Müller. Das war kein Geheimnis, das unkt man überall. – Frau Sander, PatV.

Frau Dr. Sander: Auch zur Ergänzung: Die EMA wurde in der Runde schon angesprochen. Wir wissen, dass die Biosimilars alle mit einem schwarzen Dreieck versehen sind, also eine besondere Pharmakovigilanz-Markierung bekommen haben, und es gibt auch Risk-Management-Pläne, die von der EMA an die pharmazeutischen Unternehmer herangetragen werden. Weil wir schon bei der Schwierigkeit der Datensammlung sind: Vielleicht könnte noch jemand etwas zu diesen Risk-Management-Plänen sagen, die Sie im Rahmen Ihrer Produkte mit der EMA und gegebenenfalls Registern haben, um diese zu erfüllen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich habe jetzt Frau Voglsamer. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, ansonsten frage ich in die Runde, wer etwas zu der Frage von Frau Sander sagen kann. – Frau Voglsamer, bitte.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Gerne in die Runde geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie alle oder die meisten haben doch Biosimilars. Wie machen Sie die Risk-Management-Pläne? Was liefern Sie an die EMA? Oder ist das auch nur auf dem Papier? Das kennen wir von Conditional Approvals bei der EMA, wo auch irgendwelche Auflagen gemacht werden. Darüber haben wir uns heute Morgen beim AMNOG unterhalten.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Wir beobachten und dokumentieren viele Biosimilar-Präparate, die im Rahmen der Erfüllung dieser Risk-Management-Pläne von der EMA dokumentiert werden sollen. Es steht oft drin: Dokumentation in einem Register ist erforderlich. Das muss nicht immer in jedem Land sein, oft kann man sich ein Land aussuchen. So sind wir bei manchen Biosimilarherstellern das Land, in dem sie Daten sammeln und dokumentieren. Es reicht aber trotzdem Hersteller- und Substanzname. Hier muss nicht immer die Chargenbezeichnung dokumentiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Frau Strangfeld. – Jetzt habe ich die Wortmeldung von Frau Voglsamer. Sie hatten sich unabhängig von dieser Nachfrage gemeldet.

Frau Voglsamer (Pro Generika): Ich würde noch einmal auf das eingehen, was Frau Müller in Bezug auf die Hilfstaxe gesagt hat. Was hier bisher vollkommen untergeht, sind die Festbetragsgruppen, die für die Fertigarzneimittel schon beschlossen wurden. Zum Thema Wirtschaftlichkeit ist in den letzten Jahren – das haben Sie schon ausgeführt – eine Menge getan worden. Das funktioniert wunderbar, und ich glaube, wir sollten nicht die Hauptprobleme aus den Augen verlieren. Das ist der Nocebo-Effekt, das sind die Information und die Beratung beim Arzt, und dazu gibt es aktuell keine groß angelegten Lösungsvorschläge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Voglsamer. – Jetzt habe ich Herrn Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das ist eine kurze Stellungnahme zu der vorherigen Frage. Ich war neun Jahre Mitglied des Managementboards der EMA und der Healthcare Professionals' Working Party. Ich muss Ihnen leider sagen, dass dieses Thema, obwohl es mich als jemand, der sich sehr mit den Biosimilars beschäftigt hat, dort nie in irgendeiner Form diskutiert wurde. Ich glaube, das ist wieder ein Papiertiger, der eigentlich nicht zu einer verbesserten Information der Ärzteschaft oder der Patienten geführt hat. Sorry, aber es ist so, wie ich es sage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Herr Professor Ludwig. Das war auch das, was ich eben etwas zynisch dazwischengerufen habe. Das erleben wir auch bei den Conditional Approvals und Gott weiß was, wo dann folgenlos bestimmte Daten angefordert werden, folgenlos insoweit, als dass es keinen interessiert, ob sie geliefert werden oder nicht. Ich habe, glaube ich, einen Fall erlebt, bei dem am Ende eine Zulassung aufgehoben wurde, weil bestimmte Sicherheitsdaten oder sonstige Dinge nicht vorkamen. Deshalb hätte es mich gewundert, wenn das hier mit einer größeren Stringenz nachverfolgt worden wäre. – Frau Götting, bitte.

Frau Dr. Götting (vfa): Wir haben schon sehr lange geredet, und ich habe die Diskussion auf mich wirken lassen. Ich muss sagen, ich habe großen Respekt davor, dass Sie versuchen, Lösungen zu finden, wie man den gesetzlichen Auftrag umsetzen kann. Aber ich muss ehrlich sagen, dass mir die Diskussion hier keinen richtigen Weg aufgezeigt hat. Wir haben bei den Biologika die Besonderheit, dass wir einen Austausch auf der Arzzebene implementiert haben. Das haben wir bei den Generika so nicht. Ich sehe, ehrlich gesagt, nicht einen Weg, wie man, ohne größere Risiken oder Kollateralschäden auszulösen, die Apothekenebene sinnvoll dazu nehmen kann, sodass ich eigentlich nicht wirklich eine Brücke für den G-BA sehe, diesen Auftrag sinnvoll umzusetzen. Aber das ist meine Zusammenfassung, nicht nur, wie wir in der Stellungnahme versucht haben, Ihnen das zuzusenden, sondern eine Reflexion des gemeinsamen Ringens, eine gute Lösung zu finden. Ich sehe den Weg wirklich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Ich möchte jetzt nur mit einem regulatorischen oder verordnungstechnischen Missverständnis aufräumen. Beim Doktor geht es nicht um einen Austausch, sondern um einen Switch. Der Doktor verordnet einen anderen Wirkstoff, also den gleichen Wirkstoff in einem anderen Fabrikat. Das macht er auch im Bereich der chemischen Arzneimittel. Insofern haben wir es hier mit keinem Spezifikum zu tun. Der Arzt hat nach billigem Ermessen und unter Berücksichtigung des Patientenwohls immer die wirtschaftlichste Verordnungsalternative zu wählen, sofern das Wohl des Patienten dadurch nicht gefährdet ist.

Deshalb kennen wir jede Menge Rezepte, in denen nicht nur ein Wirkstoff aufgeschrieben wird, sondern auch ein bestimmter Wirkstoff, der rabattiert ist, der in einer Festbetragsgruppe oder sonst irgendetwas ist, jenseits dessen, was danach noch in der Apotheke geschieht. Vor diesem Hintergrund ist das kein Spezifikum, das der Doktor bei jeder Verordnung, wenn er mir mein Statin aufschreibt, schaut, ob das von 1A Pharma oder ratiopharm ist. Ich will hier keine präferieren. Es sind alle toll. Ist das patientenverträglich, oder bekommt der Hecken danach vielleicht etwas mehr Diarrhö oder weniger? Die Frage ist nur, wir sind in der Apotheke dann schon in einem Bereich, in dem es vielleicht etwas komplizierter wird. Das ist das, was Herr Professor Ludwig hierzu geäußert hat. – Jetzt habe ich noch Frau Strangfeld, die sich dazu gemeldet hat.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Nur ein kurzes Statement, nicht zu dem, was Sie zuletzt gesagt haben, sondern zu dem von Herrn Professor Ludwig, zu den Registern. Ich weiß nicht, vielleicht habe ich es falsch verstanden, aber natürlich sind die Beobachtung, die Dokumentation und die Analysen in den Registern mehr als nur Papiertigerei. Wir haben, glaube ich, in den Registern bewiesen, dass wir nicht nur für die Biosimilars, sondern auch für die Biooriginals viele Sicherheitssignale entdecken können. Wenn man in den Registern keine Signale sieht, dann gibt es auch die Sicherheit für den Verordner, dass es eine sichere Substanz ist.

Wie vorhin schon einmal kurz angeklungen ist: Natürlich kann man nicht nur über den Wirkstoff an sich, sondern auch über die Trägersubstanz Aussagen treffen. Ich würde sagen, die Dokumentation in den Registern ist nach wie vor wichtig. Deshalb möchte ich gern, dass dies weiterhin möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Frau Strangfeld, es war, glaube ich, weder von Herrn Professor Ludwig noch von mir nicht impliziert, zu sagen, dass die Registermuster ohne Wert sind. Was wir adressieren wollten, ist: Im Rahmen der Zulassung wird einem

bestimmten Unternehmen eine bestimmte Auflage erteilt und die Frage, ob dieses Unternehmen zu 100 % dieser Auflage nachkommt, wird von der EMA aufgrund der Erkenntnisse, die wir hier im AMNOG-Prozess ziehen, die Herr Ludwig in seiner Tätigkeit da gesehen hat, sage ich einmal, unterschiedlich ernsthaft betrieben. Das bedeutet überhaupt nicht, dass aus den verschiedenen Registern keine wertvollen Daten generiert werden können.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Okay. Das reicht mir. Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Sie haben mir wie immer das Wort aus dem Mund genommen, Herr Hecken. Ich bin seit 40 Jahren ein absoluter Fan von Registern in der Hämatologie und Onkologie. Das sind sehr wichtige Informationen. Es war aber ein ganz anderes Thema, über das wir davor gesprochen haben. Das Feedback bei der EMA hinsichtlich der Auflagen für die Hersteller von Biosimilars war überschaubar, um es vorsichtig auszudrücken.

Frau Prof. Strangfeld (DRFZ): Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller vom VZA. Danach würde ich um weitere Fragen der Bänke bitten, sonst würden wir langsam zum Schluss kommen.

Frau Müller (VZA): Dann möchte ich gern auf ein weiteres, aus unserer Sicht für die Apotheken relevantes Thema zu sprechen kommen, und zwar geht es um II. Nr. 1 des Beschlusses, die Frage der übereinstimmenden Indikationsgebiete. Ich hatte den Eindruck, dass wir heute eigentlich so in die Diskussion einsteigen wollten, aber dann ging es bunt durcheinander, und das ist auch nachvollziehbar. Deshalb wollte ich gern noch einmal darauf zurückkommen.

Wir sind der festen Überzeugung, dass die Position A zwingend zu verwerfen ist, die da sagt, dass nur ein gleiches Anwendungsgebiet bestehen muss. Folgendes dazu: In der Apotheke ist gerade bei den Patienten, die mit diesen biologischen Arzneimitteln versorgt werden – Fertigarzneimitteln in dem Falle – durchaus teilweise bekannt, um welche Indikationen es geht. Die Apotheke in diesen Fällen anzuhalten, sich hier gegebenenfalls patentrechtswidrig zu verhalten und ein Arzneimittel Off-Label abzugeben, was nicht in allen Punkten übereinstimmt, wo es auf der anderen Seite ein Arzneimittel gibt, das sämtliche Indikationsgebiete und auch das hier vorliegende Indikationsgebiet abdeckt, das halte ich schlichtweg für rechtswidrig. Ich meine, dass Position A klar zu verwerfen und Position B1 + B2 der Vorzug zu geben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. – Es ist wichtig, dass Sie es ansprechen. Das habe ich auch noch auf meinem Zettel. Wenn wir also strukturiert vorgegangen wären, was ursprünglich mein Plan war, aber manchmal werden Pläne im Laufe einer Diskussion über den Haufen geworfen, hätte ich dazu noch Ihre Positionen abgefragt. Das haben wir schon in den schriftlichen Stellungnahmen gesehen. Deshalb verweise ich darauf, aber danke, dass Sie diesen Punkt ausdrücklich angesprochen haben. – Frau Neubert, bitte.

Frau Prof. Dr. Neubert (DGKJ): Ich habe gespannt die Diskussion und die vielen verschiedenen Standpunkte verfolgt und möchte gern darauf hinweisen, dass die Pädiatrie zu berücksichtigen ist, dass man da bei einer möglichen Entscheidung des Gesetzes die Kinder im Blick hat; denn hier haben wir die Besonderheiten, dass zum Beispiel Änderungen der Darreichungsform ein besonderes Sicherheitsrisiko sind, dass man noch weniger einfach austauschen kann, dass die Ärzte sehr genau schauen, wie die Situation beim Kind und in der Familie, der Erkrankung ist, welches Präparat am Ende gegeben wird und auch, welches Präparat dafür zugelassen ist. Das ist in der Pädiatrie sehr wichtig. Oftmals haben wir Darreichungsformen, die die entsprechende Dosierung nicht abbilden können, es gibt spezielle Kinderzulassungen. Im Rahmen der Kinderarzneimittelverordnung haben die Hersteller diese Präparate entwickelt und die Studien dazu durchgeführt. Man sollte damit das Gesetz nicht untergraben, indem man sagt, ihr dürft jetzt alles geben und austauschen.

Darauf wollte ich gern hinweisen. Wir haben das in unserer Stellungnahme entsprechend formuliert. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Neubert. – Gibt es Fragen der Bänke? – Keine? Gibt es Wortmeldungen der Stellungnehmer außer dem Generalvortrag Ihrer Stellungnahmen zu irgendeinem Komplex, den wir noch nicht besprochen haben? – Nicht? – Gibt es seitens der Abteilung noch Fragen? – Nein. Dann können wir diesen Teil des heutigen Tages beenden. Es ist nicht einfacher geworden, tut mir furchtbar leid. Ich hatte auf die große Intuition gewartet, die aber nicht gekommen ist. Wir müssen schauen, wie wir mit dem gesetzgeberischen Auftrag umgehen. Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Stellungnahmen.

Wie gesagt, bei den Wirtschaftlichkeitsaspekten könnte ich auch ein Buch darüber schreiben, ob manche Dinge nicht kontraproduktiv sind, die im Augenblick ablaufen, wenn man auf der einen Seite problematische Lieferketten sieht etc. pp. Das sind aber Dinge, die wir nicht zu berücksichtigen haben, sondern wir müssen schauen, wie wir möglichen unerwünschten Effekten, seien sie aufgrund von tatsächlichen Wirkunterschieden oder seien sie aufgrund der psychologischen Befindlichkeiten bei Patientinnen und Patienten oder durch den Austausch von Devices bedingt, vorbeugen; denn ich sage, wir haben es in bestimmten Therapiegebieten mit Wirkstoffen zu tun, wo für mich – ich formuliere es einmal ins Unreine – der Spaß aufhört. Wenn man in komplexen Behandlungssituationen in fortgeschrittenen Therapielinien ist, ist es für mich – und das macht das Thema für mich so schwer – schon sehr schwierig, bestimmte Risiken, und seien sie rational oder irrational für die Patienten, in Kauf zu nehmen und damit mühselig errungene Behandlungsfortschritte oder Behandlungserfolge zunichte zu machen.

Ich habe das in verschiedenen Reden in der Vergangenheit schon einmal gesagt, deshalb will ich es an der Stelle wiederholen. Ich habe am Anfang darüber nachgedacht, ob man zwischen gefährlichen und ungefährlichen Krankheiten unterscheiden kann. Das kann man auch nicht. Ich kann nicht sagen, bei einer Hautkrankheit nehme ich die Verschlechterung des PASI einfach einmal in Kauf, nach dem Motto, das ist weniger schlimm als im Bereich der Onkologie, wenn irgendetwas passiert. Das wäre auch unethisch. Das muss man klipp und klar sagen. Vor diesem Hintergrund bleibt auch nach dieser Anhörung das Grunddilemma, mit dem wir uns in den verschiedenen Varianten beschäftigen müssen.

Ich bedanke mich bei Ihnen. Wir haben relativ lange diskutiert, und wir werden im Nachgang sicherlich nicht aus der Hüfte schießend innerhalb von 14 Tagen einen Beschluss zur Ausfüllung der Regelungen des § 40b hier im G-BA beschließen, sondern das bedarf noch einer sehr sorgfältigen Diskussion. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 16:30 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 12. April 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 12. April 2022 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene 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 21. April 2022 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 **19. Mai 2022**

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
E-Mail: 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 12. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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:
Hop/uh

Datum:
21. April 2022

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM RL):
§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. April 2022 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Die Arzneimittel-Richtlinie soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- **§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken**

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

19. Mai 2022

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
E-Mail: 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:

§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken

Vom 12. April 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. April 2022 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJ (BAnz AT TT.MM.JJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

I. In dem Inhaltsverzeichnis wird die Überschrift „§ 40b Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V“ eingefügt.

II. Nach § 40a wird folgender § 40b eingefügt:

„§ 40b Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V

(1) Die Apotheken sind bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel an Versicherte zur Abgabe eines wirkstoffgleichen, preisgünstigen Arzneimittels verpflichtet. Dabei haben die Apotheken ein Arzneimittel abzugeben, das mit dem verordneten in Wirkstärke und Packungsgröße identisch ist und die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform gemäß § 40 Absatz 1 i. V. m. § 129 Absatz 1a SGB V besitzt. Das abzugebende Arzneimittel muss

Position A	Position B1 + B2
für ein gleiches Anwendungsgebiet	mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels

zugelassen sein. Die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Arzneimittels gilt nicht, soweit der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen hat

Position A	Position B1 + B2
.	oder ein Arzneimittel verordnet hat, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht.

- (2) Die Ersetzung nach Absatz 1 ist durch ein Arzneimittel vorzunehmen, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht, soweit hierzu in Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist. Besteht keine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V, hat die Apotheke die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel vorzunehmen. Die Bestimmungen des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V bleiben unberührt.

Das Wahlrecht der Versicherten gemäß § 129 Absatz 1 Satz 6 SGB V gilt entsprechend.

- (3) Ein Austausch erfolgt nach Maßgabe der Absätze 1 und 2 zwischen dem verordneten Arzneimittel und einem wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel, wenn
- dieses ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) zu dem verordneten Referenzarzneimittel ist, wobei die Ersetzung des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel nicht ausgeschlossen ist

Position A + B1	Position B2
, oder - dieses ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) ist, das mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel wie das Verordnete zugelassen ist.	. Bei Patientinnen und Patienten mit Verordnung auf ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel (im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG, Biosimilar) darf eine einmalige Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen auf ein anderes, im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel (Biosimilar), das auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen ist, erst erfolgen, wenn Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt.

In Anlage VIIa zu dieser Richtlinie sind biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel als Referenzarzneimittel sowie hierzu im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) aufgeführt, sofern mindestens ein Biosimilar bzw. mehr als ein Originalarzneimittel am Markt verfügbar ist.

- (4) Die gesetzlichen Regelungen zu Information und Beratung in Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln auch zu substitutionsbedingt relevanten Aspekten, unter anderem mit dem Ziel der Reduzierung eines möglichen Nocebo-Effektes und der Förderung der Therapieadhärenz, bleiben unberührt.

Position A + B1	Position B2
	Bei Wirkstoffen, die von Patientinnen und Patienten allein appliziert werden, soll die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels von dem abgebenden Apotheker oder der abgebenden Apothekerin demonstriert werden, um möglichen Anwendungsfehlern bei der Selbstapplikation aufgrund der Umstellung vorzubeugen. Dies muss in einem Rahmen geschehen, der die Vertraulichkeit gewährt und den Schutz persönlicher Daten garantiert.
	Der Apotheker oder die Apothekerin muss gewährleisten, dass bei einer Ersetzung der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin über das ausgegebene Präparat informiert wird, soweit der Patient oder die Patientin in die Weitergabe der personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin ausdrücklich einwilligt.

(5) Die Apotheke kann bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 40 Absatz 3 Satz 2 dieser Richtlinie auch unter Würdigung patientenindividueller Aspekte von einer Ersetzung absehen.

- III. Unter Ziffer IV. Verzeichnis der Anlagen zur Richtlinie werden in die Bezeichnung der Anlage VIIa nach der Angabe „§ 129 Absatz 1a Satz 3“ die Wörter „und Satz 5“ eingefügt.
- IV. In die Überschrift der Anlage VIIa werden nach der Angabe „§ 129 Absatz 1a Satz 3“ die Wörter „und Satz 5“ eingefügt.
- V. Die Änderungen der Richtlinie treten am [einsetzen: das jeweils frühere Datum des ersten oder fünfzehnten Tages des auf die Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger folgenden Kalendermonats, frühestens vier Wochen nach Ablauf des Tages seiner Veröffentlichung im Bundesanzeiger] in Kraft.

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

Berlin, den 12. April 2022

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:

§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken

Vom 12. April 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zu Absatz 1	2
2.2	Zu Absatz 2	7
2.3	Zu Absatz 3	7
2.4	Zu Absatz 4	8
2.5	Zu Absatz 5	9
3.	Verfahrensablauf	10

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 5 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. In einem weiteren Schritt gibt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Zur Umsetzung des Regelungsauftrags erhält der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere regelt der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Verfahrensordnung.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben, wird mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie § 40b eingefügt. Mit § 40b werden die Vorgaben zur Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel durch Apotheken gemäß § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 und den Sätzen 2 bis 7 für die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel konkretisiert.

Gemäß § 129 Absatz 1a Sätze 3 bis 5 SGB V gibt der G-BA für die ärztliche Verordnung spätestens bis zum 16. August 2020 Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2011/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit sowie spätestens bis zum 16. August 2022 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Gemäß Artikel 21 Absatz 4 des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 9.8.2019 (BGBl. I S. 1202) treten die damit korrespondierenden Regelungen in § 129 Absatz 1 Sätze 9 bis 12 SGB V mit Wirkung ab dem 16. August 2022 in Kraft. Da die Hinweise des G-BA in § 40a der AM-RL einzig der Konkretisierung der ärztlichen Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln dienen, geht der G-BA davon aus, dass die beschlussgegenständlichen Regelungen erst ab dem Zeitpunkt durch Apotheken anzuwenden sind, zu dem diese nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft getreten sind.

2.1 Zu Absatz 1

Die allgemeinen Vorgaben zur wirtschaftlichen Abgabe in Apotheken, insbesondere die Auswahl eines preisgünstigen Arzneimittels, gelten auch für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, es sei denn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin hat die Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen.

Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin kann insoweit auch in medizinisch begründeten Einzelfällen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte (z. B. Handhabung eines anderen Devices) entsprechen. Allein das zahlenmäßige Ausmaß der mit einem „aut idem“-Kreuz ausgestellten Verordnungen in einem Therapiegebiet stellt die Berechtigung zum Ausschluss

der Substitution nicht per se in Frage. Gleichwohl die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA liegt, hat der G-BA grundsätzlich davon auszugehen, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben.

Position A	Position B1	Position B2
		<p>Eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ist ferner dann nicht vorzunehmen, wenn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin ein Arzneimittel unter seinem Handelsnamen verordnet, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht. Mit einer Verordnung eines Arzneimittels nach § 130a Absatz 8 SGB V kommt der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin dem Gebot der wirtschaftlichen Verordnung in der nach § 40a Absatz 2 dieser Richtlinie vorgesehenen Form nach. Einer Substitution auf Apothekenebene bedarf es in diesen Konstellationen mit Blick auf die Gewährleistung einer wirtschaftlichen Abgabe von Arzneimitteln nicht, weshalb ein Austausch generell unterbleiben kann.</p> <p>Von einem entsprechenden Ausschluss der Ersetzung bei rabattierten Fertigarzneimitteln in parenteralen Zubereitungen im Bereich der Onkologie (§ 130a Absatz 8a SGB V) wird abgesehen. Durch die kassenartübergreifenden Vereinbarungen soll das Wirtschaftlichkeitsgebot insbesondere im Hinblick auf Verwürfe berücksichtigt werden. Diesem Zweck kann die Verpflichtung der Apotheke, ein bestimmtes rabattiertes Arzneimittel abzugeben, widerlaufen, wenn sie ein bereits angebrochenes Arzneimittel deswegen nicht aufbrauchen kann, weil ein anderes wirkstoffgleiches und ebenfalls rabattiertes Arzneimittel verordnet wurde. Da parenterale Zubereitungen nach § 130a Absatz 8a SGB V regelhaft vom verordnenden Arzt oder der verordnenden Ärztin selbst verabreicht werden, sind Unsicherheiten beim Patienten oder der Patientin, die infolge eines Arzneimittelaustausches entstehen können, nicht zu erwarten bzw. können vom Arzt oder der Ärztin ausgeräumt werden.</p> <p>Sofern eine Pflicht zur Ersetzung nicht besteht, entfällt damit nach der ApBetrO die Befugnis der Apotheke ein anderes als das verordnete Arzneimittel abzugeben. Damit hat die Ersetzung in den beiden vorstehend genannten Konstellationen zu unterbleiben.</p>
		<p>Im Gegensatz zum einfachen Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar ist der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar und zurück bisher nur wenig untersucht worden und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen weiterhin. Der mehrfache Therapiewechsel von Biosimilars untereinander ist bisher nicht untersucht. Um die Therapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden und Nocebo-Effekte möglichst nicht hervorzurufen, sollten mehrfache Therapiewechsel demnach möglichst nur aufgrund medizinischer Notwendigkeit erfolgen.</p> <p>Da sich die einzelnen Arzneimittel zudem hinsichtlich der Injektionsvolumina, der Handhabung und der Packungsausstattung unterscheiden können, steht zu</p>

		<p>befürchten, dass mehrfache Therapiewechsel darüber hinaus Anwendungsfehler und Nicht-Adhärenz begünstigen können.</p> <p>Da dem Apotheker oder der Apothekerin patientenindividuelle und erkrankungsspezifische Aspekte generell unbekannt sind, kann der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin in den Fällen, in denen aus ärztlicher Sicht von einer patientenindividuellen Gefährdung des Therapieerfolgs durch eine Ersetzung des Arzneimittels in der Apotheke auszugehen ist, eine ärztlich begleitete Umstellung insoweit durch Verordnung eines Arzneimittels nach § 130a Absatz 8 SGB V sicherstellen. Die wirtschaftliche Abgabe gemäß Gebot der wirtschaftlichen Verordnung in der nach § 40a Absatz 2 dieser Richtlinie vorgesehenen Form ist damit erfüllt. Unbenommen bleibt der Ausschluss der Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel durch den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin in allen übrigen Fällen.</p>
--	--	---

Grundsätzlich muss ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) die gleiche Dosierung und den gleichen Verabreichungsweg wie das Referenzarzneimittel aufweisen. Unterschiede sind bei der Zulassung nur gestattet, wenn sie keinen negativen Einfluss auf die Sicherheit und keinerlei Einfluss auf die Wirksamkeit haben, z. B. Unterschiede in der Formulierung des Arzneimittels (Hilfsstoffe), der Darreichungsform (Pulver und Lösungsmittel anstatt einer fertigen Injektionslösung) oder des Verabreichungsweges (Spritze versus Pen). Unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), unterschiedliche Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) sind unter Berücksichtigung der aktuell geltenden „Guideline on similar biological medicinal products“ [1] 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 jedoch gleichwohl (patientenindividuell) gegen eine Ersetzung sprechen.

Mit § 40b Absatz 1 wird klargestellt, dass auch für die Ersetzung wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel durch Apotheken Voraussetzung ist, dass das abzugebende Arzneimittel mit dem verordneten in Wirkstärke und Packungsgröße identisch ist sowie die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform gemäß § 40 Absatz 1 i. V. m. § 129 Absatz 1a SGB V besitzt. Die Möglichkeit für Apotheken bei Vorliegen sonstiger Bedenken von einer Ersetzung abzusehen bleibt unberührt.

Ein Biosimilar ist in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen, kann aber in Ausnahmefällen auch weniger Indikationen oder Anwendungsarten haben, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen in manchen EU-Ländern. Auch können Indikationen fehlen, da die erforderliche Dosisstärke nicht verfügbar ist (z. B. pädiatrische Indikationen).

1 European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products, 2014 (Zugriff am 14.3.22)

Position A	Position B1 + B2
<p>Vor diesem Hintergrund muss das abzugebende biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V mindestens für ein gleiches Anwendungsgebiet wie das verordnete Arzneimittel zugelassen sein.</p> <p>Eine Abweichung von der Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V, dass mindestens ein gleiches Anwendungsgebiet für den Austausch erforderlich ist, ist vorliegend weder gesetzlich vorgesehen noch aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit geboten. Dies zeigt sich auch daran, dass im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren ausdrücklich die Möglichkeit besteht, die Biosimilar-Zulassung zunächst nur für patentfreie Anwendungsgebiete zu beantragen und nachträglich um weitere Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels zu erweitern, wenn der (Verwendungs-)Patentschutz ausläuft. Eine solche nachträgliche Erweiterung um ein zusätzliches Anwendungsgebiet wird als Änderung des Typs IB eingestuft. Diese Klassifizierung erfolgt nach Buchstabe C.I.2 in Fällen, in denen das Referenzarzneimittel eine zusätzliche Indikation erhält und das Biosimilar diese zusätzliche Indikation ebenfalls erhalten soll, sofern dazu keine zusätzlichen Daten erforderlich sind.</p> <p>Ausweislich der Hinweise der EMA [2] zu „Biosimilar medicines: marketing authorisation“, Frage 2.9 „<i>How can I update the product information of my similar biological medicinal product after expiry of the patent of the reference medicinal product?</i>“ handelt es sich bei der Angleichung der zugelassenen Anwendungsgebiete des</p>	<p>Da die jeweilige für die Arzneimittelverordnung ausschlaggebende Indikation der Apothekerin oder dem Apotheker anhand des vorliegenden Verordnungsblatts bzw. der elektronischen Verordnung nicht bekannt ist, muss aus grundsätzlichen Erwägungen der Arzneimitteltherapiesicherheit das abzugebende Arzneimittel mindestens für dieselben Anwendungsgebiete (Indikationsbereich) wie das verordnete Arzneimittel zugelassen sein.</p> <p>Dies ist zudem durch die Unterschiede in den Zulassungsvoraussetzungen nach der Richtlinie 2001/83/EG [4] gerechtfertigt. Im Gegensatz zur Zulassung von Generika (Artikel 10), bei denen lediglich auf die stofflichen und pharmazeutischen Eigenschaften des Wirkstoffs abgestellt wird, werden die Zulassungsvoraussetzungen biologischer Arzneimittel, bei denen sich insbesondere Ausgangsstoffe und/oder Herstellungsprozesse des Zweitarzneimittels von dem des Referenzarzneimittels unterscheiden, nach Artikel 10 Absatz 4 um ausgeprägte Vorlagepflichten eigener Unterlagen des antragstellenden Unternehmers erweitert.</p> <p>In Anhang I Teil II Ziffer 4 der Richtlinie 2001/83/EG werden die zusätzlichen Angaben im Zusammenhang einer Biosimilar-Zulassung weiter konkretisiert und das Erfordernis der Vorlage weiterer toxikologischer, präklinischer und klinischer Daten entsprechend den einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien bezogen auf den Einzelfall statuiert. Dabei hat die zuständige Behörde im Einzelfall unter Berücksichtigung der spezifischen Merkmale jedes einzelnen Arzneimittels festzulegen, welche zusätzlichen Studien vorzulegen sind. Anhang I Teil II Ziffer 4 Absatz 3 Satz 2 führt dazu aus: <i>„Hat das zugelassene Originalarzneimittel mehr als eine Indikation, so sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des diesem angeblich gleichen Arzneimittels zu begründen oder, falls erforderlich, für jede der behaupteten Indikationen einzeln nachzuweisen.“</i></p>

2 European Medicines Agency: Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications, 2019 (Zugriff am 31.3.22)

4 Richtlinie 2001/83/EG (Zugriff am 31.3.22)

<p>Biosimilars an die zugelassenen Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels um eine geringfügige Änderung des Typs IB nach Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 [3]. Es müssen keine zusätzlichen Daten vorgelegt werden, weil die Vergleichbarkeitsprüfung des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel gemäß Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG auf der Grundlage ergänzender Daten bereits durchgeführt worden ist. Verfahrensrechtlich hat die zuständige Behörde nach Artikel 9 der Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 die Befugnis innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung einen negativen Bescheid zu übermitteln, wofür es jedoch in dem Fall der Hinzufügung eines neuen Anwendungsgebiets des Referenzarzneimittels zum bereits zugelassenen Biosimilar keinen Anlass gibt. Im Verfahren ist somit regelhaft von einer Genehmigung der Änderung auszugehen. Dies bestätigt auch die Entscheidungspraxis, in der in keinem Fall eine negative Entscheidung der Zulassungsbehörde über eine Angleichung der Anwendungsgebiete erfolgt ist. Das Verfahren zur Erweiterung der Anwendungsgebiete entspricht somit arzneimittelrechtlich dem auch für Generika einschlägigen Verfahren. Daher ist es angemessen, in der Folge auch für Biosimilars die gesetzliche Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V anzuwenden.</p>	<p>Ergänzt werden die Vorschriften mit den von der EMA herausgegebenen „Biosimilar Guidelines“, in denen die deutlich höheren Anforderungen der Zulassung für die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel aufgegriffen und fallgruppenspezifisch konkretisiert werden. So statuiert z. B. die „Guideline on similar biological medicinal products“ [1] unter Ziffer 3.1., Spiegelstrich 11: <i>„If biosimilarity has been demonstrated in one indication, extrapolation to other indications of the reference product could be acceptable with appropriate scientific justification.“</i></p> <p>Die „Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues“ [5] konkretisiert zudem unter Ziffer 6: <i>„Additional data are required in certain situations, such as</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. the active substance of the reference product interacts with several receptors that may have a different impact in the tested and non-tested therapeutic indications</i> <i>2. the active substance itself has more than one active site and the sites may have a different impact in different therapeutic indications</i> <i>3. the studied therapeutic indication is not relevant for the others in terms of efficacy or safety, i.e. is not sensitive for differences in all relevant aspects of efficacy and safety.“</i> <p>Im Zulassungsverfahren ist mit Blick auf die derzeit bestehenden Regelungen und Guidelines demnach nicht von einer bedingungslosen Genehmigung der Extrapolation auf Basis der vorgelegten Daten auszugehen. In der Folge ist es angemessen, wenn für Biosimilars die gesetzliche Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V insoweit eingeschränkt wird, dass ein Austausch nur für solche Arzneimittel ermöglicht wird, die mindestens für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind; in diesem Fall liegt eine entsprechende Prüfung der Sicherheitsdaten durch die Zulassungsbehörde zugrunde.</p>
--	--

3 Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 (Zugriff am 31.3.22)

5 European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, Rev 1, 2014 (Zugriff am 31.3.22)

2.2 Zu Absatz 2

Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht, sollen abgegeben werden, soweit hierzu in Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist. Ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrigt sich in diesen Fällen, da die Wirtschaftlichkeit insofern über die Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse hergestellt wird.

Besteht keine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V, soll ein preisgünstiges Arzneimittel abgegeben werden. Im Regelfall wird dies ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) sein. Die Bestimmungen des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V bleiben unberührt.

Es wird zudem klargestellt, dass die Möglichkeit für Versicherte gemäß § 129 Absatz 1 Satz 6 SGB V gegen Kostenerstattung auch ein anderes Arzneimittel abweichend zu den Absätzen 1 bis 3 zu erhalten, unberührt bleibt.

2.3 Zu Absatz 3

Nach § 40b Absatz 3 kann grundsätzlich eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel im Verhältnis eines Referenzarzneimittels zu seinen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) in Apotheken erfolgen. Ebenso könnte die Ersetzung eines im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) durch ein Referenzarzneimittel erwogen werden, sofern dieses preisgünstiger ist.

Position A + B1	Position B2
Darüber hinaus kann eine Umstellung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf dasselbe 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.	Der einfache und mehrfache Therapiewechsel von Biosimilars untereinander ist bisher nicht untersucht worden. Die Möglichkeit zur Ersetzung kann erst berücksichtigt werden, wenn gute Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung der beiden Arzneimittel untereinander belegt.

Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

Zur Prüfung der Voraussetzungen nach § 40b Absatz 3 werden in Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen mehrere Originalarzneimittel oder mindestens ein Biosimilar verfügbar sind, die Zusammenhänge der in Deutschland zugelassenen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche

biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) abgebildet. Es besteht somit eine Informationsgrundlage zu den regulatorischen Hintergründen. Die Zusammenstellung hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Apotheken auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer Ersetzung unter Berücksichtigung der Vorgaben unter Absatz 1 bis 3. Die generellen Vorgaben zur Ersetzung wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel nach § 40b Absatz 1 bis 3 bleiben von den Angaben in der Anlage VIIa unberührt.

Auf Verlangen erhält der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere zum Austausch mit den zuständigen Bundesoberbehörden wurde mit Beschluss vom 17. Februar 2022 [6] vorbehaltlich der Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt.

2.4 Zu Absatz 4

Die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln besteht schon nach § 20 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO). Gemäß § 20 ApBetrO muss die Beratung die notwendigen Informationen über die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels umfassen und es ist durch Nachfrage festzustellen, inwieweit gegebenenfalls weiterer Informations- und Beratungsbedarf besteht.

Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind grundsätzlich zu beachten.

Der Hinweis zur Beratung wurde ergänzend in die AM-RL übernommen, um deren grundsätzliche Bedeutung bei Biologika-Verordnungen zu verdeutlichen. Auch bei der Abgabe von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln sowie insbesondere bei deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel sind

Position A + B1	Position B2
Information und Beratung ein wichtiger Teil der Therapie, um einerseits die Therapieadhärenz zu fördern sowie Verunsicherung, Anwendungsfehler oder subjektive Effekte wie einen möglichen Nocebo-Effekt zu reduzieren. Diese Faktoren können durch adäquate Aufklärung über die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Biologikum vermindert oder sogar vermieden werden und müssen nicht dazu führen die Ersetzung zu unterlassen. Diese substituitionsbedingt relevanten Aspekte der Informations- und Beratungspflichten sollten daher bei der	Aufklärung, Schulung und Beratung ein wichtiger Bestandteil der Therapie, um Verunsicherung, Anwendungsfehler, subjektive Effekte (wie einen Nocebo-Effekt) oder eine Abnahme der Therapieadhärenz zu vermeiden. In „Real-World“-Studien hat sich gezeigt, dass bis zu 30 % der Betroffenen nach dem Therapiewechsel die Behandlung mit dem Biosimilar abbrechen [7]. Dieser unerwartet hohe Anteil an Therapieabbrüchen wird vor allem dem sogenannten „Nocebo-Effekt“ zugeschrieben. Als wirksame Maßnahme gegen den Nocebo-Effekt werden jedoch die adäquate Aufklärung, Schulung und Beratung durch den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin angesehen.

6 G-BA, Ergänzung eines Titels im 4. Kapitel – Austausch von Biosimilars, Beschluss vom 17. Februar 2022: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5288/>

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

<p>Abgabe in der Apotheke besondere Berücksichtigung finden. Die ausdrückliche Hervorhebung sensibilisiert die Apotheken für den Beratungsbedarf und ist zugleich Aufforderung diesem fachgerecht zu begegnen.</p>	<p>Dies muss nunmehr durch die ausgebende Apothekerin oder den ausgebenden Apotheker in einem vertraulichen Rahmen (abgetrennter Raum, um die Privatsphäre zu schützen) erfolgen. Es muss anhand eines Musters die Anwendung des Arzneimittels demonstriert werden. Mittels adäquater Aufklärung, Schulung und Beratung sowie insbesondere auch der Anwendungsdemonstration sollen sowohl eine Verunsicherung der Patienten und Patientinnen als auch Anwendungsfehler vermieden werden.</p>
--	--

Soweit bei einzelnen Patientinnen oder Patienten dennoch eine Gefährdung des Therapieerfolgs insbesondere unter Berücksichtigung von Aspekten der Arzneimitteltherapiesicherheit nicht vermieden werden kann, wird auf die Ausnahmeregelung nach Absatz 5 verwiesen.

Position A +B1	Position B2
	<p>Die Biosimilars der wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel stehen von Seiten der Zulassungsbehörde bezüglich der Pharmakovigilanz unter zusätzlicher Überwachung. Um hier die Rückmeldung möglicher Nebenwirkungen dem entsprechenden Präparat zuordnen zu können, müssen die Apotheken nach einem Austausch gewährleisten, dass die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt über das ausgegebene Präparat informiert wird. Dies ermöglicht es der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt zudem an entsprechende Register zu melden. Die Weitergabe dieser patientenbezogenen Daten an den behandelnden Arzt, die behandelnde Ärztin durch die Apotheke kann nur erfolgen, wenn der Patient oder die Patientin ausdrücklich in diese eingewilligt hat.</p>

2.5 Zu Absatz 5

Ausnahmen von der Pflicht zur Ersetzung wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel sind nach den allgemeinen Vorgaben der ApBetrO bei unklaren Verordnungen vorgesehen. Können unter Berücksichtigung der Voraussetzungen zur Austauschbarkeit wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel die abzugebenden Arzneimittel nicht eindeutig bestimmt werden

Position B2: (z. B. wenn nur der Wirkstoffname auf dem Rezept vermerkt ist),

darf eine Abgabe ohne vorherige Beseitigung der Unklarheit nicht abgegeben werden. Enthält eine Verschreibung einen für den Abgebenden erkennbaren Irrtum, ist sie nicht lesbar oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht abgegeben werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist (§ 17 Absatz 5 ApBetrO).

Gemäß § 40 Absatz 3 Satz 2 i. V. m. § 17 Absatz 5 ApBetrO kann bei Vorliegen sonstiger Bedenken unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation ein Absehen von einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel durch die Apotheke gerechtfertigt sein. Aspekte, die gegen eine Ersetzung durch ein preisgünstiges wirkstoffgleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel sprechen können, sind insbesondere in der

Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien der oder des Versicherten,

Position B2: eine instabile Therapiesituation

sowie Zweifel, dass der oder die Versicherte die Anwendung richtig durchführen kann.

Soweit trotz erfolgter Aufklärung, Schulung und Beratung durch die Apotheke eine patientenindividuelle Gefährdung des Therapieerfolgs durch Nicht-Adhärenz oder Anwendungsfehler nicht vermieden werden kann, kann ein Absehen von einer Ersetzung durch die Apotheke ebenso gerechtfertigt sein wie bei patientenindividuell relevanten Abweichungen der Arzneimittel hinsichtlich der Injektionsvolumina (z. B. Schmerzen bei größeren Volumina), der Handhabung (z. B. eingeschränkte Feinmotorik) und der Packungsausstattung (z. B. vorherige Rekonstitution der Injektionslösung).

3. Verfahrensablauf

Über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wurde in 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 über die Änderung von Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

In der Sitzung am 12. April 2022 hat der Unterausschuss Arzneimittel die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und den Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der Unterausschuss hat in seiner Sitzung am 12. April 2022 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	17. Januar 2022 14. Februar 2022 18. Februar 2022 28. Februar 2022 14. März 2022 4. April 2022	Beratung über die Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2022	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

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

Organisation	Straße	Ort
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

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

Berlin, den 12. April 2022

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 beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

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

<i>Muster</i>	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 Änderung der AM-RL: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken

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:	

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Hop/uh

Datum:
16. Juni 2022

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – § 40b – Regelungen zum Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln in Apotheken

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

- **§ 40b – Regelungen zum Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln in Apotheken**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. Juli 2022
um 14:30 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
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 **1. Juli 2022** per E-Mail (arzneimittel@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. Ausnahmsweise können Sie ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de richten.

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