

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten  
biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei  
parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen  
Anwendung

Vom 15. Juni 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zu Absatz 1 .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu Absatz 2 .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Zu Absatz 3 .....</b>	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Zu Absatz 4 .....</b>	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

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

Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurde der Regelungsauftrag an den G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V durch Einfügen eines neuen 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.

Zur Umsetzung des Regelungsauftrags erhält der G-BA nach § 129 Absatz 1a Satz 7 SGB V auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere regelt der G-BA in seiner Verfahrensordnung (VerfO).

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Sätze 5 und 6 (neu) SGB V, wonach der G-BA für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel zunächst Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten durch Apotheken geben soll, wird in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) § 40b eingefügt. Mit § 40b werden die Vorgaben des § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 und den Sätzen 2 bis 7 zur Ersetzung von Fertigarzneimitteln durch Apotheken gemäß § 129 Absatz 1 Satz 12 für die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel in Bezug auf parenterale Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung konkretisiert.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat mit Beschluss vom 6. Dezember 2022 das Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AM-RL eingeleitet. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens haben sich folgende Änderungen ergeben:

### Absatzübergreifend:

- Der Begriff „wirkstoffgleich“ wird durchgängig in die AM-RL übernommen.

### Absatz 1:

- Das Kriterium „Verfügbarkeit“ wird nicht in die AM-RL übernommen.
- Das zu verarbeitende Fertigarzneimittel muss mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein.

### Absatz 2:

- Die Vorgabe, dass durch Apotheken zu gewährleisten ist, dass nicht bei jedem Therapietermin ein Austausch erfolgt, wird nicht in die AM-RL aufgenommen.

### Absatz 3:

- Eine Ersetzung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander kann ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind.

### Absatz 4:

- Absatz 4 als Hinweis zu Information und Beratung bei der Ersetzung durch Apotheken sowie zur Informationsweiterleitung an die Verordnenden wird nicht in die AM-RL aufgenommen. Absatz 5 des Regelungsentwurfs zu pharmazeutischen Bedenken wird nun der neue Absatz 4.

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt der G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) 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. Damit soll i. V. m. § 129 Absatz 1 Satz 12 SGB V für biotechnologisch hergestellte biologische Fertigarzneimittel aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften ein eigener Regelungsrahmen zur Austauschbarkeit durch den G-BA festgelegt werden, der für die übrigen Arzneimittel nicht besteht. Mit Umsetzung des GSAV sollen Kosteneinsparungen im Bereich der Biologika erreicht werden. Der Regelungsauftrag besteht unabhängig vom Anteil von Biosimilars an den Verordnungen und den bereits erzielten Einsparungen im Bereich der Biologika. Der gesetzgeberische Wille besteht darin, sowohl die Verordnung als auch die Abgabe preisgünstiger Arzneimittel zu fördern, um auch generell bei Biologikaverordnungen Kosten zu sparen.

Wenn eingewendet wird, dass durch die Substitution von Biologika in der Apotheke die Therapiefreiheit der Ärztinnen und Ärzte sowie die Partizipation der Patientinnen und Patienten bei der Arzneimittelauswahl eingeschränkt werde, ist zu erwidern, dass der Patient und die Patientin im Rahmen der Vorgaben des SGB V – insbesondere des Wirtschaftlichkeitsgebots nach § 12 SGB V – und den Vorgaben der AM-RL in die Therapieentscheidung gemäß §§ 630a ff. BGB einzubinden ist.

Zutreffend ist, dass in der Arzneimittelversorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung generell verschiedene Instrumente zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots auf verschiedenen Ebenen ineinandergreifen und auf diese Weise insgesamt zur Realisierung von Wirtschaftlichkeitsreserven beitragen. Bei der Umsetzung des gesetzlichen Auftrags Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben, orientiert sich der G-BA an den in § 129 SGB V von Gesetzes wegen vorgesehenen Instrumenten zur Versorgungssteuerung und überträgt die dort angelegte Systematik in § 40b AM-RL auf den Bereich der Biologika.

In Stellungnahmen wird vorgebracht, dass Biosimilars sich u. a. im Herstellungsprozess und im Zulassungsverfahren deutlich von Generika unterscheiden würden, so dass grundsätzlich nicht von einer Wirkstoffgleichheit, sondern lediglich von Ähnlichkeit ausgegangen werden könne. Der Gesetzesauftrag in § 129 Absatz 1a Sätze 5 und 6 (neu) SGB V zielt darauf, „den Austausch biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel sowie wirkstoffgleicher biologischer Arzneimittel“ durch Apotheken auf Grundlage ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zu regeln (BT-Drucks. 19/8753, S. 62). Die Referenzierung auf Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie

2001/83/EG dient der Konturierung des Begriffes „im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel“ in Abgrenzung zum Begriff des „Generikums“ hin zur Begrifflichkeit des Biosimilars, die allgemein den Regelungen des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unterfallen (BT-Drucks. 19/8753, S. 61 und 63).

Im 4. Kapitel § 53a Absatz 2 Verfo werden die Kriterien beschrieben, die auch die Zulassungsbehörden bei der Verwendung von identischen Wirkstoffbezeichnungen für Referenzarzneimittel und deren Biosimilars regelhaft zugrunde legen. Im Falle von Proteinen handelt es sich jeweils um denselben Wirkstoff, wenn dieser dieselbe Aminosäuresequenz aufweist; dabei kann sich das Molekül in der Glykosylierung oder Tertiärstruktur unterscheiden. Als ein und derselbe Wirkstoff gelten grundsätzlich auch durch unterschiedliche (biotechnologische) Verfahren hergestellte Wirkstoffe. Damit wird der Begriff des Biosimilars bzw. der Wirkstoffgleichheit – auch in Anbetracht der Tatsache, dass keine Legaldefinition existiert – bereichsspezifisch konkretisiert. Der Beschluss zur Änderung der Verfo wurde seitens der Rechtsaufsicht auch nicht beanstandet (siehe Schreiben des BMG vom 20. Mai 2022, verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5288/>).

Auch wenn der G-BA gemäß gesetzlichem Auftrag also Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel geben soll, ist nach der Nomenklatur jeweils grundsätzlich von demselben Wirkstoff auszugehen. Eine Bewertung zur Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der zuzuordnenden Arzneimittel erfolgt in diesem Zusammenhang durch den G-BA nicht, sondern dient lediglich als Ausgangspunkt einer Beurteilung für die Hinweise, welche Arzneimittel als „im Wesentlichen gleiche“ im Sinne des Gesetzes anzusehen sind. Der G-BA überträgt mit vorliegender Regelung den Begriff „wirkstoffgleich“ in der gesetzlichen Systematik gemäß § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b SGB V auf den Bereich der biologischen Arzneimittel und konkretisiert diesen im Zusammenhang des § 40b Absatz 3. Die Bedenken hinsichtlich der Unschärfe des Begriffs werden daher nicht geteilt und an dem Begriff „wirkstoffgleich“ festgehalten.

## Im Einzelnen:

### **2.1 Zu Absatz 1**

Den Regelungsauftrag setzt der G-BA in Analogisierung des § 129 SGB V um. Daraus folgt auch die Würdigung der Relevanz von Verfügbarkeit bzw. Versorgungssicherheit.

Es wird klargestellt, dass die allgemeinen Vorgaben zur wirtschaftlichen Abgabe in Apotheken, insbesondere die Auswahl eines preisgünstigen Arzneimittels, auch für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel gelten. Zur Preisgünstigkeit bei parenteralen Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimitteln wird durch die Regelungen in § 40b Absatz 2 konkretisiert.

Die Verpflichtung zur Ersetzung gilt für Apotheken gemäß § 40b bei Verordnungen über parenterale Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten, es sei denn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin hat die Ersetzung durch Apotheken ausgeschlossen.

Gemäß den Regelungen in § 40 Absatz 3 sowie § 40a Absatz 5 AM-RL muss die Erwägung, von einer Umstellung abzusehen, immer medizinisch bzw. therapeutisch begründbar sein. Arzneimittel, die über das Maß des Notwendigen hinausgehen oder unwirtschaftlich sind, weil sie gegenüber gleich geeigneten, ausreichenden und erforderlichen Mitteln teurer sind, sind

aus dem Leistungskatalog der GKV grundsätzlich ausgeschlossen; dies ergibt sich bereits aus den allgemeinen Anforderungen des Wirtschaftlichkeitsgebots. Der Nachweis der Wirtschaftlichkeit bedingt im Sinne des Minimalprinzips den Beleg, dass bei Existenz verschiedener gleich zweckmäßiger und notwendiger Behandlungsmöglichkeiten die Kosten für den gleichen zu erwartenden Erfolg geringer oder zumindest nicht höher sind. Daraus folgt, dass Annehmlichkeiten oder Gewohnheiten beispielsweise in der Arzneimittelanwendung keinen Sachgrund darstellen, von den Vorgaben des Wirtschaftlichkeitsgebots abzuweichen.

Im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnung von parenteralen Zubereitungen sind nach § 40b Absatz 2 die Abschläge für Fertigarzneimittel gemäß § 129 Absatz 5c SGB V (Hilfstaxe) zu berücksichtigen sowie die vorrangige Auswahl von Arzneimitteln mit Vereinbarungen gemäß §§ 130a Absatz 8a und 129 Absatz 5 SGB V.

Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin kann abgesehen von der Preisgünstigkeit dennoch in medizinisch begründeten Einzelfällen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise entsprechen, soweit unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte die Verordnung eines spezifischen Fertigarzneimittels zur parenteralen Zubereitung vorzuziehen ist. Dies kann insoweit auch bei Arzneimitteln in Frage kommen, die durch den Arzt angewendet werden.

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.

Hinsichtlich der Vorgaben des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V, wonach Apotheken ein Arzneimittel abzugeben haben, das mit dem verordneten in Wirkstärke und Packungsgröße identisch ist und die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform besitzt, hält der G-BA eine Übernahme in § 40b AM-RL für verzichtbar, da parenterale Zubereitungen auf individuelle Eigenschaften der Patienten (Gewicht, Körperoberfläche etc.) abgestimmte Arzneimittel sind und in diesem Zusammenhang Wirkstärke sowie Packungsgröße unzweckmäßige Kriterien für den Austausch sind.

Vor dem Hintergrund, dass parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln im Regelfall nicht direkt an den Patienten oder die Patientin abgegeben bzw. unmittelbar ärztlich angewendet werden, tritt zudem die Relevanz u. a. der äußeren Form oder des Applikationsmechanismus in Bezug auf die therapeutische Vergleichbarkeit in den Hintergrund. Merkmale eines biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittels wie Darreichungsform (Pulver und Lösungsmittel anstatt einer fertigen Injektionslösung), Behältnis (Durchstechflasche oder Ampulle) oder Applikationsweg (Spritze versus Pen) können insofern im Rahmen einer Weiterverarbeitung ebendieser Fertigarzneimittel zur parenteralen Zubereitung durch Apotheken zunächst dahinstehen. Vielmehr hat die Apotheke bei der Herstellung der parenteralen Zubereitung aus Fertigarzneimitteln die entsprechenden Angaben der ärztlichen Verordnung derart zu berücksichtigen, dass das Endprodukt mit den vorgegebenen Kriterien übereinstimmt.

Da die Auswahl des Applikationsweges im Rahmen der ärztlichen Therapieentscheidung getroffen wird, geht der G-BA – insbesondere im Bereich der parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln „zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten“ – nicht von einem regelhaften Wechsel der Applikationsart und -form aus. Vorgaben zum Wechsel der Applikationsart oder -form ergeben sich aus § 40b AM-RL und

auch aus Anlage VIIa nicht. Bei Unklarheiten in der Verordnung in Bezug auf die gewünschten Kriterien der parenteralen Zubereitung aus Fertigarzneimitteln ist gemäß § 17 Abs. 5 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) durch Rücksprache mit dem Arzt oder der Ärztin eine Klärung herbeizuführen.

Gemäß der Regelung in § 40b Absatz 1 Satz 2 ist durch Apotheken bei einer Ersetzung wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung u. a. zu prüfen, ob das für die parenterale Zubereitung zu verwendende Fertigarzneimittel mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen ist. Aus den Angaben des verordneten Fertigarzneimittels in der ärztlichen Verordnung ist für die Apotheke die konkret beabsichtigte Applikationsart der parenteralen Zubereitung ersichtlich und im Weiteren für die Beurteilung der Eignung zur Ersetzung eines potentiell zu verarbeitenden Fertigarzneimittels in Bezug auf die zugelassene(n) Applikationsart(en) heranzuziehen. Dabei kann es dahinstehen, ob das zu verarbeitende biotechnologisch hergestellte Fertigarzneimittel neben der/den Applikationsart/en des verordneten Fertigarzneimittels noch für zusätzliche Applikationsarten zugelassen ist.

Bei einer Zulassung von Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG gelten Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit sowie ein jeweils vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Verhältnis zum Referenzarzneimittel als belegt. Grundsätzlich muss ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG [1] (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“ [2] 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“). Bei möglichen sicherheitsrelevanten Abweichungen bedingt durch die Anwendungsart würden zudem – ausweislich einer durch den G-BA eingeholten Auskunft bei der Bundesoberbehörde – zusätzliche klinische Studien (z. B. zur Erhebung von Immunogenitätsdaten, v. a. bei intraokulärer oder subkutaner Anwendung eines Arzneimittels, das bislang nur intravenös verabreicht wurde) gefordert.

Sofern für einen Wirkstoff Referenzarzneimittel oder Biosimilars auf Grundlage derselben Zulassung bzw. einer entsprechenden Zulassungserweiterung mit identischen Handelsnamen, aber für abweichende Applikationsarten/Darreichungsformen vertrieben werden, werden diese Arzneimittel zur Prüfung dieser Voraussetzungen zudem in der Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) jeweils mit einem entsprechenden Klammerzusatz sowie in getrennten Zeilen aufgeführt. Dies trifft derzeit auf die Wirkstoffe Infliximab, Rituximab, Semaglutid und Trastuzumab zu. Eine Austauschbarkeit durch Apotheken besteht bei identischer Wirkstoffbezeichnung grundsätzlich nur innerhalb derselben Zeile.

---

1 Richtlinie 2001/83/EG (letzter Zugriff am 31.3.22)

2 European Medicines Agency (EMA) (2014): Guideline on similar biological medicinal products.

Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind darüber hinaus grundsätzlich durch Apotheken zu beachten.

Die Stellungnehmenden weisen darauf hin, dass ein Biosimilar in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen sei, aber in Ausnahmefällen, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen in manchen EU-Ländern, auch weniger Indikationen oder Anwendungsarten haben könne. Auch könnten Indikationen fehlen, da die erforderliche Dosisstärke nicht verfügbar sei (z. B. pädiatrische Indikationen).

Im Gegensatz zur Zulassung von Generika gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG, bei denen lediglich auf die stofflichen und pharmazeutischen Eigenschaften des Wirkstoffs abgestellt wird, werden die Zulassungsvoraussetzungen biotechnologisch hergestellter 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.

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 unter Berücksichtigung der spezifischen Merkmale jedes einzelnen Arzneimittels festzulegen, welche zusätzlichen Studien konkret vorzulegen sind. Anhang I Teil II Ziffer 4 Absatz 3 Satz 2 führt dazu aus: *„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.“*

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“ [2] unter Ziffer 3.1., Spiegelstrich 11: *„If biosimilarity has been demonstrated in one indication, extrapolation to other indications of the reference product could be acceptable with appropriate scientific justification.“*

Die „Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues“ [3] konkretisiert zudem unter Ziffer 6: *„Additional data are required in certain situations, such as*

- 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*
- 2. the active substance itself has more than one active site and the sites may have a different impact in different therapeutic indications*
- 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.“*

---

3 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf)

Ausweislich einer bei den Bundesoberbehörden durch den G-BA eingeholten Auskunft geht diese bei nachträglichen Ergänzungen von (bereits zugelassenen) Indikationen des Referenzarzneimittels für das Biosimilar regelhaft von einer Genehmigung aus, da 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 sei. Für den Beleg der Biosimilarität sei bereits hohe analytische und funktionelle Ähnlichkeit sowie vergleichbare Pharmakokinetik des Biosimilars zum Referenzarzneimittel gezeigt und zudem in einer besonders sensitiven klinischen Indikation bestätigt worden.

Zugleich wurde von der Bundesoberbehörde aber auch auf das grundsätzliche Erfordernis einer wissenschaftlichen Begründung für jede Extrapolation auf Indikationen des Referenzarzneimittels hingewiesen. Dafür könne zum einen auf wissenschaftliche Fachliteratur sowie Untersuchungen zum relevanten Wirkmechanismus (üblicherweise sind diese vergleichenden In-vitro-Daten Teil der Erstzulassung) zurückgegriffen werden, zum anderen könne aber auch die Ermittlung neuer klinischer Daten behördlich beauftragt werden. Solche klinischen Studien könnten veranlasst sein, weil die Sicherheit der neuen Indikation oder die Anwendung es bedingt (z. B. Immunogenitätsdaten, v. a. bei intraokulärer oder subkutaner Anwendung eines Arzneimittels, das bislang nur intravenös verabreicht wurde), das Biosimilar andere Hilfsstoffe enthält, die toxikologisch qualifiziert werden müssen, es eine neue Stärke hat oder neues medizinisches Gerät (z. B. Fertigspritze oder Autoinjektor) zur Anwendung kommen soll.

Der G-BA teilt die Bedenken der Stellungnehmenden bezüglich der abweichenden Zulassungsvoraussetzungen zwischen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Biosimilars) und chemischen Arzneimitteln (Generika). Aus Sicht des G-BA ist mit Blick auf die derzeit bestehenden Regelungen und Guidelines sowie aufgrund der Ausführungen der Bundesoberbehörde weiterhin nicht von einer bedingungslosen Genehmigung der Extrapolation auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten auszugehen. Im Leitfaden für medizinische Fachkräfte [4] wird zum Verfahren der Extrapolation [5] ergänzend ausgeführt, dass dieses nur akzeptabel sei, wenn – neben dem Beleg der Biosimilarität – auch die spezifischen Aspekte der „extrapolierten“ Indikation (z. B. die Wirkungsweise, potenziell einzigartige Sicherheits- oder Immunogenitätsaspekte) adressiert würden. Die Zulassungsbehörde kann insofern nur die Art der Daten, die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt werden muss, nicht aber deren qualitative Eignung beeinflussen.

Aus Sicht des G-BA ist es insofern aus grundsätzlichen Erwägungen der Arzneimitteltherapiesicherheit 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 verlässliche Prüfung der Sicherheitsdaten durch die Zulassungsbehörde zugrunde. Dies ist zudem durch die Unterschiede in den Zulassungsvoraussetzungen nach der Richtlinie 2001/83/EG gerechtfertigt.

Vor dem Hintergrund, dass parenterale Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln im Regelfall nicht direkt an den Patienten oder die Patientin abgegeben bzw. unmittelbar ärztlich angewendet werden, treten Bedenken in Bezug auf einen möglichen Nocebo-Effekt – der insbesondere aufgrund noch unzureichender Kenntnis

---

4 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf)

5 Weise M. et al. (2014): Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014, 124(22):3191-3196.

und Information der Patientinnen und Patienten außerhalb der Arztpraxen befürchtet wird – in den Hintergrund.

Die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln nach ApBetrO bleibt unberührt. Im Übrigen sind durch Apotheken die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen grundsätzlich zu beachten.

Die Zusammensetzung der Arzneimittel hinsichtlich ihrer Hilfsstoffe ist per se kein Kriterium, das zur Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit herangezogen werden kann, da schwere Unverträglichkeiten gegenüber Hilfsstoffen, Patientenpräferenzen und Adhärenzprobleme patientenindividuell sind und bei jeder Arzneimitteltherapie auftreten können. Unterschiede zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel – z. B. in der Formulierung des Arzneimittels (Hilfsstoffe) [2] – sind bei der Zulassung zudem grundsätzlich nur gestattet, wenn sie keinen negativen Einfluss auf die Sicherheit und keinerlei Einfluss auf die Wirksamkeit haben.

Ein Ausschluss der Ersetzung von Arzneimitteln aufgrund patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte gemäß § 40b Absatz 1 Satz 3 ist in erster Linie vom Vertragsarzt im Rahmen der Verordnungsentscheidung zu beurteilen. Abhängig von der konkreten Behandlungssituation können unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte medizinische Gründe oder eine besondere Therapiesituation dagegensprechen. Die weitergehende Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung durch die Apotheke im Einzelfall bleibt hiervon unberührt. Die Möglichkeit der Apotheke von einer Ersetzung abzusehen ergibt sich dabei aus § 40b Absatz 4.

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

## **2.2 Zu Absatz 2**

Der G-BA überträgt in Absatz 2 die bereits in § 129 SGB V angelegte Systematik mit Berücksichtigung der Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8a und § 129 Absatz 5 SGB V auf den Bereich der Biologika.

Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der Versicherten besteht, sollen im Sinne einer wirtschaftlichen Abgabe vorrangig berücksichtigt werden. In den Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V kann abweichend vom Rahmenvertrag vereinbart werden, dass die Apotheke – sofern keine Rabattverträge nach § 130a Absatz 8a SGB V bestehen – die Ersetzung wirkstoffgleicher Arzneimittel so vorzunehmen hat, dass der Krankenkasse Kosten nur in Höhe eines zu

vereinbarenden durchschnittlichen Betrags je Arzneimittel entstehen. Diese ergänzenden Verträge sind zwischen den Krankenkassen oder deren Verbänden und der für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen maßgeblichen Organisation der Apotheker auf Landesebene zu treffen.

Ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrigt sich in diesen Fällen, da die Wirtschaftlichkeit insofern über diese Vereinbarungen mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der Versicherten hergestellt wird; die Regelung führt zudem zu Verfahrensvereinfachung und Rechtssicherheit für Apotheken.

Bislang ist gemäß gesetzlichem Rahmen eine Ersetzung eines biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes Fertigarzneimittel, wenn es für parenterale Zubereitungen verwendet wird, durch die Apotheke grundsätzlich ausgeschlossen. Durch die Regelungen des G-BA in § 40b AM-RL kann sich für diesen Bereich insofern für Apotheken erstmalig eine Befugnis zur Ersetzung ergeben. Dieser Sachverhalt wird auch in der Hilfstaxe dergestalt berücksichtigt, dass bei biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen im Gegensatz zu chemisch-synthetisch hergestellten Wirkstoffen keine wirkstoffbezogenen, sondern arzneimittelbezogene Abschläge vereinbart werden (vgl. Anlage 3 Teil 2 Anhang 2 der Hilfstaxe).

Der geäußerten Ansicht, dass die Möglichkeit einer Ersetzung für in Apotheken hergestellte parenterale Zubereitungen ausschließlich dann bestehe, wenn ein Rabattvertrag nach § 130a Abs. 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse vereinbart sei und damit jedwede weitere Ersetzung gesetzlich ausgeschlossen sei, ist entgegenzuhalten, dass der Gesetzgeber gemäß § 129 Abs. 1 Satz 9 SGB V eine Bereichsausnahme für antineoplastische Arzneimittel zur parenteralen Anwendung in Bezug auf die Importförderklausel für Arzneimittel (Satz 1 Nummer 2) regelt und diese – folgt man soeben dargestellter Auslegung – ins Leere laufen würde. Vielmehr spricht diese Gesetzessystematik dafür, dass mit Satz 4 bis 6 das Austauschgebot konkretisiert aber nicht beschränkt werden soll und ein Austausch von Fertigarzneimitteln durch Apotheken, für die keine entsprechende Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V besteht, auch bei parenteralen Zubereitungen nach Maßgabe des § 129 Absatz 1 Satz 1 SGB V unter Beachtung der Regelungen gemäß § 129 Absatz 5c SGB V (Hilfstaxe) erfolgen kann. Dies erscheint zudem ausgehend vom Ziel des Gesetzgebers, das Wirtschaftlichkeitsgebot bei parenteralen Zubereitungen auch im Hinblick auf Verwürfe zu berücksichtigen, sachgerecht [6]. Durch die Befugnis der Ersetzung ist es der Apotheke zudem möglich, die Vielfalt an Anbrüchen verschiedener Anbieter, die sich aus zahlreichen individuellen Verordnungen der Ärztinnen und Ärzte ergeben, auf das notwendige Mindestmaß zu reduzieren und dadurch die Übersichtlichkeit auch im Sinne einer Reduktion der Fehleranfälligkeit zu verbessern. Dabei sind für chemisch-synthetisch hergestellte Fertigarzneimittel bereits die Austauschkriterien des § 129 Absatz 1 SGB V zu berücksichtigen und nun bei den biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimitteln die Austauschkriterien des § 40b AM-RL.

Mit Absatz 2 Satz 2 soll demnach klargestellt werden, dass ein Austausch von Fertigarzneimitteln durch Apotheken, für die keine entsprechende Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V besteht, auch bei parenteralen Zubereitungen nach Maßgabe des § 129 Absatz 1 Satz 1 SGB V erfolgt; dabei sind grundsätzlich die Bestimmungen gemäß § 129 Absatz 5c SGB V (Hilfstaxe) zur Preisgünstigkeit zu berücksichtigen.

Der G-BA ist zwar bei den Vereinbarungen zum „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“ (sog. Hilfstaxe) und dessen verschiedenen Anlagen nicht beteiligt,

---

6 BT-Drucksache 18/10208, 2016: Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG)

sie stellen jedoch einen Bestandteil der geltenden Bedingungen für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung mit parenteralen Zubereitungen auch aus biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimitteln dar und können vom G-BA in seinen Richtlinien berücksichtigt werden; zugleich wird mit der Regelung in diesem Kontext auf die erstmalige Ersetzungsmöglichkeit im Rahmen der Bestimmungen der Hilfstaxe hingewiesen.

Rabattverträge sind neben einer wirtschaftlichen Auswahl des abzugebenden Arzneimittels auf Basis des Apothekenverkaufspreises durch die Apotheke ein eigenständiges Element zur Schöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven auf Produktebene. Der G-BA ist zwar nicht in die Rabattvertragsverhandlungen eingebunden und hat keine Kenntnisse über die verhandelten Vertragsbedingungen; die Vorgaben des § 130a Absatz 8a SGB V stellen jedoch einen Bestandteil der gesetzlichen Vorgaben für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung mit parenteralen Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimitteln dar und können vom G-BA in seinen Richtlinien berücksichtigt werden.

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

Durch die kassenartübergreifenden Vereinbarungen nach § 130a Abs. 8a SGB V für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln 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.

Es ist zudem nicht von einem permanenten Wechsel zwischen verschiedenen Arzneimitteln auszugehen, da die entsprechenden Verträge nach § 130a Absatz 8a SGB V für eine Dauer von zwei Jahren geschlossen werden sollen. In den Vereinbarungen sind zudem die Vielfalt der Anbieter und die Sicherstellung einer bedarfsgerechten Versorgung der Versicherten zu berücksichtigen. Von diesen Grundsätzen soll auch bei sog. Open House Verträgen nicht abgewichen werden; diese sehen zudem keine Eingrenzung der Anbieter vor und definieren lediglich Teilnahmebedingungen. Bei Open-House-Verträgen hängt sowohl die Teilnahme wie auch die Dauer der Vertragspartnerschaft maßgeblich von den sich beteiligenden pharmazeutischen Unternehmen ab. Die Vertragsinhalte vereinbaren die Vertragsparteien (Krankenkassen oder ihre Verbände – pharmazeutische Unternehmer / Landesverbände der Krankenkassen und die Ersatzkassen – pharmazeutische Unternehmer) und liegen damit nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA.

Wenn eingewendet wird, dass eine „Doppelregulierung“ für Arzneimittel zur parenteralen Zubereitung vorliegt, so ist dem entgegenzuhalten, dass das Verhältnis der Regelungsinstrumente zueinander sowie die Ausgestaltung der vorgenannten Vereinbarungen nicht im Regelungsbereich des G-BA liegen. Die Kombination beider gesetzlicher Instrumente entspricht auch der bisherigen Systematik für die Herstellung parenteraler Zubereitungen durch generische Arzneimittel.

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

insgesamt zur Realisierung von Wirtschaftlichkeitsreserven beitragen. Bei der Umsetzung des gesetzlichen Auftrags Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben, orientiert sich der G-BA an den in § 129 SGB V von Gesetzes wegen vorgesehenen Instrumenten zur Versorgungssteuerung und überträgt die dort angelegte Systematik in § 40b Absatz 2 AM-RL auf den Bereich der Biologika.

### 2.3 Zu Absatz 3

Eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel kann grundsätzlich 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.

Darüber hinaus kann eine Ersetzung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind.

Bei der Zulassung von Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG gelten Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit als belegt. Speziell im Verhältnis von Biosimilars untereinander und zu ihren Referenzarzneimitteln bewertet der G-BA die Ersetzung unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. Grundlage hierfür sind im Wesentlichen die Bewertungsgrundlagen der zuständigen Zulassungsbehörden, wonach für die Zulassung eines Biosimilars dieses ein jeweils vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Verhältnis zu dem Referenzarzneimittel aufweisen muss. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist davon auszugehen, dass mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist. Dieses Verständnis des G-BA wird nicht zuletzt durch das Statement der EMA zur Interchangeability [7] gestützt.

Nach der Zulassung kann es auch innerhalb eines Arzneimittels zu Änderungen kommen (Mikroheterogenität durch z. B. Änderungen in der Herstellung wie Wechsel der Zelllinie für die Produktion), die jeweils durch die zuständige Zulassungsbehörde geprüft und freigegeben werden. Bei größeren Änderungen kann sich ein ähnliches Verhältnis zwischen neuer und vorhergehender Version des Referenzarzneimittels wie zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel ergeben, so dass es, wie die Stellungnehmerin schreibt, auch bei Weiterverordnung zu „Umstellungen“ kommen kann. Über diese „Umstellungen“ werden die Patienten nicht informiert. Die EMA beschreibt in ihrem Leitfaden für medizinische Fachkräfte [8] die bei Biologika bestehende Mikroheterogenität und kommt zu dem Schluss, dass durch die Kontrollen der Zulassungsbehörden die Variabilität zwischen Chargen gering ist und Sicherheit und Wirksamkeit nicht beeinträchtigt sind. Daraus lässt sich aus Sicht des G-BA in Analogie die Sicherheit bei Ersetzungen zwischen Biosimilars untereinander ableiten. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

---

7 EMA (2022): Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. EMA/627319/2022. 19. September 2022.

8 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf)

Es wird der Einwand geäußert, dass der G-BA den gesetzlichen Regelungsauftrag überschreitet, wenn er auch den Austausch von Biosimilars untereinander regelt. Dem ist zu entgegen, dass sich insbesondere aufgrund der Inbezugnahme des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG keine Einschränkung der Regelungsbefugnis des G-BA hinsichtlich der Feststellung der Austauschbarkeit von einem Referenzarzneimittel im Verhältnis zu seinen Biosimilars generell ableiten lässt. Vielmehr dient die Referenzierung auf Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG der Konturierung des Begriffes „im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel“ in Abgrenzung zum Begriff des „Generikums“ hin zur Begrifflichkeit des Biosimilars, die allgemein den Regelungen des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unterfallen (BT-Drucks. 19/8753, S. 61 und 63). Aufgabe des G-BA ist es demnach zu beurteilen, ob auf Grundlage einer entsprechenden Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG an Stelle des Originals (in der Regel Referenzarzneimittel) auch deren Biosimilar angewendet werden kann.

Insoweit hat der G-BA im Rahmen des gesetzlichen Regelungsauftrags von seinem Gestaltungsspielraum sachangemessen Gebrauch gemacht, indem er eine Austauschbarkeit von Biosimilars für möglich erachtet, soweit die jeweiligen Biosimilars beziehungsweise auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind.

Eine engere Auslegung des gesetzlichen Auftrags ist aus mehreren Gesichtspunkten nicht geboten: Zum einen würde eine enge Auslegung zu dem widersinnigen Ergebnis führen, dass in dem Fall, in dem ein im Verhältnis zu seinen Biosimilars günstigeres Referenzarzneimittel existiert und aufgrund der therapeutischen Vergleichbarkeit ein Austausch von Referenz zu Biosimilar möglich sein soll, die Rückumstellung – bei enger Wortlautauslegung – jedoch nicht mehr möglich sein.

Zum anderen ist die Apotheke bei Verfügbarkeit mehrerer in Frage kommender preisgünstiger Arzneimittel grundsätzlich frei in der Auswahl. Sind also mehrere Biosimilars (Biosimilar A und B) zu einem Referenzarzneimittel auf dem Markt, könnte ausgehend von einer Verordnung über das Originalarzneimittel bei entsprechender Preisgünstigkeit einmal Biosimilar A und ein anderes Mal bei gleichlautender Verordnung das Biosimilar B abgegeben werden. Bei immer gleicher Voraussetzung könnte also selbst bei einer eingeschränkten Regelung (Austausch nur zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar) im Ergebnis ein Austausch von einem Biosimilar zum anderen erfolgen.

Unbenommen davon erfüllt der G-BA auch im Kern den gesetzlichen Regelungsauftrag dahingehend die vom Gesetzgeber beabsichtigte und noch einmal klargestellte „Austauschbarkeit von Biosimilars zum jeweiligen Referenzarzneimittel“ festzustellen (BT-Drucks. 19/10681, S. 86), denn zur Voraussetzung eines Austausches von Biosimilars untereinander wird wiederum – maßgebliche Voraussetzung für einen Austausch nach § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V ist die „Austauschbarkeit in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel“ – die Referenzierung auf dasselbe (Original-)Arzneimittel gemacht. Dies begründet sich darin, dass wenn und soweit Biosimilars in Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind, schon die entsprechende Prüfung der Zulassungsbehörden eine ausreichende Grundlage dafür darstellt, eine hinreichende Ähnlichkeit sowohl zum Referenzarzneimittel als auch der Biosimilars untereinander festzustellen.

Auch ist es dem Arzt in den Fällen, in denen Biosimilars in Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind, unterschiedslos möglich auf die jeweiligen Biosimilars unter Beachtung einer wirtschaftlichen Ordnungsweise umzustellen; unter diesen Umständen erschließt sich eine grundsätzliche Unterscheidung auf der weiteren Ebene hinsichtlich der Ersetzung von Biosimilars untereinander nicht.

Die Ersetzung zwischen Original-/Referenzarzneimitteln untereinander ist grundsätzlich nicht Gegenstand der vorliegenden Regelung und wird durch die Ergänzung der AM-RL sowie die vorliegende Anlage VIIa nicht weiter konkretisiert.

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.

Kriterium für die Aufnahme in die Anlage ist eine arzneimittelrechtliche Zulassung, eine Listung in Anlage VIIa setzt nicht das Inverkehrbringen in Deutschland voraus. Insofern enthält die Anlage auch Arzneimittel, die zwar zugelassen sind, aber in Deutschland nicht vertrieben werden. Bei Zusammenstellung der Arzneimittel findet keine Überprüfung statt, inwiefern die Arzneimittel für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind. Es besteht somit eine Informationsgrundlage zu den regulatorischen Hintergründen.

Die in Anlage VIIa aufgeführten Zusammenhänge dienen im Kontext weiterer Informationsquellen wie der Apothekensoftware bzw. den Preis- und Verzeichnisdiensten als Grundlage zur Abgabeentscheidung und können aufgrund weitergehender Informationsmöglichkeiten des G-BA bei den zuständigen Bundesoberbehörden für Apotheken Sicherheit bei der Ersetzung begründen. Die Zusammenstellung hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für 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 G-BA nach § 129 Absatz 1a Satz 7 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 [9] in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt. Der G-BA strebt an, neu zugelassene Biosimilars zeitnah in die Anlage VIIa aufzunehmen.

Anlage VIIa gliedert sich in drei Spalten: in der ersten Spalte sind biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe aufgeführt, in der zweiten Spalte die Handelsnamen der zugelassenen Original-/Referenzarzneimittel mit dem jeweiligen Wirkstoff, gegebenenfalls ergänzt um die in dem Arzneimittel enthaltene Proteinvariante oder die Applikationsart als Klammerzusatz. In der dritten Spalte werden in der jeweiligen Zeile der Original-/Referenzarzneimittel die Biosimilars aufgeführt, bei deren Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG jeweils auf diese Arzneimittel Bezug genommen wurde. Sofern für einen Wirkstoff Referenzarzneimittel oder Biosimilars auf Grundlage derselben Zulassung bzw. einer entsprechenden Zulassungserweiterung mit identischen Handelsnamen, aber für abweichende Applikationsarten/Darreichungsformen vertrieben werden, werden diese Arzneimittel in der Anlage jeweils mit einem entsprechenden Klammerzusatz sowie in getrennten Zeilen aufgeführt. Dies trifft derzeit auf die Wirkstoffe Infliximab, Rituximab, Semaglutid und Trastuzumab zu. Eine Austauschbarkeit durch Apotheken besteht bei identischer Wirkstoffbezeichnung grundsätzlich nur innerhalb einer Zeile. Der G-BA erachtet den Aufbau

---

9 G-BA, Ergänzung eines Titels im 4. Kapitel – Austausch von Biosimilars, Beschluss vom 17. Februar 2022: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5288/>

und die Beschriftung der Anlage VIIa als hinreichend klar. Die Bedenken einer fälschlicherweise verstandenen Austauschbarkeit von Referenzarzneimitteln werden nicht geteilt. Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind darüber hinaus grundsätzlich zu beachten.

#### **2.4 Zu Absatz 4**

Ein Ausschluss der Ersetzung von Arzneimitteln aufgrund patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte ist in erster Linie vom Vertragsarzt im Rahmen seiner Verordnungsentscheidung zu beurteilen. Unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation kann durch diesen ein Absehen von der Ermöglichung einer Ersetzung durch Apotheken insofern gerechtfertigt sein, wenn der aus wirtschaftlichen Gründen zu erwägende Austausch für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten aus medizinischen und therapeutischen Gründen nicht zumutbar ist. Abhängig von der konkreten Behandlungssituation können unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte medizinische Gründe oder eine besondere Therapiesituation dagegensprechen. Medizinische Aspekte, die gegen die Ermöglichung einer Ersetzung durch ein preisgünstiges biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel sprechen, sind unter anderem in der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien sowie eine instabile Therapiesituation der Patientin oder des Patienten.

Gemäß der Regelung in § 40a Absatz 5 AM-RL muss die Erwägung, von einer Umstellung abzusehen, immer medizinisch bzw. therapeutisch begründbar sein. Arzneimittel, die über das Maß des Notwendigen hinausgehen oder unwirtschaftlich sind, weil sie gegenüber gleich geeigneten, ausreichenden und erforderlichen Mitteln teurer sind, sind aus dem Leistungskatalog der GKV grundsätzlich ausgeschlossen; dies ergibt sich bereits aus den allgemeinen Anforderungen des Wirtschaftlichkeitsgebots. Der Nachweis der Wirtschaftlichkeit bedingt im Sinne des Minimalprinzips den Beleg, dass bei Existenz verschiedener gleich zweckmäßiger und notwendiger Behandlungsmöglichkeiten die Kosten für den gleichen zu erwartenden Erfolg geringer oder zumindest nicht höher sind. Daraus folgt, dass Annehmlichkeiten oder Gewohnheiten beispielsweise in der Arzneimittelanwendung keinen Sachgrund darstellen, von den Vorgaben des Wirtschaftlichkeitsgebots abzuweichen. Durch das Setzen eines „aut idem“-Kreuzes stellt der Arzt insofern diese bewusste Verordnungsentscheidung gegen eine Umstellung auch für Apotheken mit Blick auf die Frage einer Ersetzung des Arzneimittels klar.

Ungeachtet der konkreten Verordnungsentscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes für oder gegen die Ermöglichung einer Ersetzung des Arzneimittels, ist allerdings auch die Apotheke zur Beachtung von Sicherheitsanforderungen aufgrund der Fach- und Gebrauchsinformationen verpflichtet. In diesem Rahmen können sich auch für die Apotheke bestimmte patientenindividuelle Aspekte als relevant darstellen, die für den Arzt in Unkenntnis des konkreten, abgegebenen Arzneimittels noch nicht berücksichtigt werden konnten. Grundsätzlich können bei entsprechender Kenntnis der Apotheke in der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien der oder des Versicherten (z. B. Stammkunden mit Medikationshistorie) Berücksichtigung finden. Soweit bei einzelnen Versicherten eine Gefährdung des Therapieerfolgs nicht ausgeschlossen werden kann, soll mit dem Hinweis in Absatz 5 explizit klargestellt werden, dass dann ein Absehen von einer Ersetzung durch die Apotheke gemäß § 17 Absatz 5 ApBetrO gerechtfertigt ist.

Allein die Tatsache, dass diese patientenindividuellen Aspekte bereits bei Verordnung berücksichtigt werden (können), steht einer Regelung durch den G-BA nicht entgegen. Die

Vorgaben der ApBetrO stellen einen Bestandteil der gesetzlichen Vorgaben für die Arzneimittelversorgung dar und können vom G-BA in seinen Richtlinien berücksichtigt werden; dies insbesondere um gesetzliche Regelungen in einen bestimmten Kontext einzubetten.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Über die Änderung von Abschnitt M der AM-RL 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.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 6. Dezember 2022 abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2022 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 6. März 2023 durchgeführt.

In der Arbeitsgruppe wurde über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens beraten.

Nach Beratung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen in der Arbeitsgruppe erfolgte die abschließende Beratung der Beschlussvorlage zur Änderung der AM-RL in der Sitzung des Unterausschusses am 3. Mai 2023.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	14. November 2022	Beratung über die Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	13. Februar 2023	Beratung über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	13. März 2023	Beratung über die Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Beratung der Beschlussvorlage zur Änderung der AM-RL
Plenum	15. Juni 2023	Beschlussfassung

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken