



Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	6
1.2	Mündliche Anhörung.....	6
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	7
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	7
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	9
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	16
3.1	Einwände zum Absatz 1.....	16
3.2	Einwände zum Absatz 2.....	46
3.3	Einwände zum Absatz 3.....	67
3.4	Einwände zum Absatz 4.....	80
3.5	Einwände zum Absatz 5.....	91
3.6	Weitere Einwände	95
3.7	Verfristete eingegangene Stellungnahmen.....	143
3.8	Stellungnahmen nicht stellungnahmeberechtigter Organisationen.....	143
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	144
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	171

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 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. Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat mit Beschluss vom 6. Dezember 2022 das Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AM-RL eingeleitet. Gegenstand war die Ergänzung eines § 40b in Abschnitt M der AM-RL 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.

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.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München

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

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

(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	13.01.2023
Alexion Pharma Germany GmbH	16.01.2023
AMGEN GmbH	16.01.2023
Biogen GmbH	10.01.2023
Hexal AG	16.01.2023
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	16.01.2023
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	16.01.2023
Pfizer Pharma GmbH	16.01.2023
STADApHarm GmbH	16.01.2023
Viatrix Healthcare GmbH	16.01.2023
ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V., Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	16.01.2023
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)	16.01.2023
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	16.01.2023
Bundesverband Deutscher OphthalmoChirurgen e. V. (BDOC)	13.01.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	16.01.2023
Pro Generika e. V.	16.01.2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	16.01.2023
Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e. V. (VZA)	10.01.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	16.01.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO)	18.01.2023 24.01.2023
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	13.01.2023
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e. V. (DGOP)	13.01.2023

Organisation	Eingangsdatum
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)	16.01.2023
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen	16.01.2023
Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)	13.01.2023
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)	06.01.2023
Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke	15.01.2023

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Frau Anja Moeller Herr Stefan Rath
Alexion Pharma Germany GmbH	Frau Isabel Rath Frau Antje Emmermann
AMGEN GmbH	Frau Hanna Brüggemann Frau Andrea Friederich
Biogen GmbH	Herr Dr. med. Marcus Neureither Herr Dr. rer. nat. Frank Christoph
Hexal AG / Sandoz Deutschland	Herr Dr. Christopher Kirsch Herr Dr. Markus Müller
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	Frau Sabrina Brauckmann Frau Maike Kahl
Pfizer Pharma GmbH	Herr Dr. Christoph Mockenhaupt Frau Julia Christina Schubert
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)	Herr Dr. André Said
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)	Herr Prof. Dr. Frank Dörje Frau Prof. Dr. Irene Krämer
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
Pro Generika e. V.	Herr Bork Bretthauer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Frau Dr. Ivonne Mitar
Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e. V. (VZA)	Frau Christiane Müller Herr Michael Marxen

Organisation	Name
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herr Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig Frau Dr. P. H. Stanislava Dicheva-Radev
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO)	Herr Dr. Carsten-Oliver Schulz
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	Frau Prof. Dr. Antje Neubert
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e. V. (DGOP)	Herr Klaus Meier
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)	Herr Prof. Dr. med. Klaus Krüger Herr Prof. Dr. med. Christof Fiehn
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen	Frau Prof. Dr. med. Britta Siegmund Herr Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer
Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)	Frau Kerstin Bornemann
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)	Herr Dr. med. Andreas Urban Frau Dr. Normi Brück
Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke	Herr Dr. rer. nat. Christian Wegner Frau Dr. iur. Constanze Püschel

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
Alexion Pharma Germany GmbH, Frau Isabel Rath	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alexion Pharma Germany GmbH, Frau Antje Emmermann	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
Hexal AG / Sandoz Deutschland, Herr Dr. Christopher Kirsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hexal AG / Sandoz Deutschland, Herr Dr. Markus Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Frau Sabrina Brauckmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Frau Maike Kahl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH, Herr Dr. Christoph Mockenhaupt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH, Frau Julia Christina Schubert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
STADapharm GmbH, Herr Dominic Fister	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
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
ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), Herr Dr. André Said	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA), Herr Prof. Dr. Frank Dörje	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA), Frau Prof. Dr. Irene Krämer	Nein	Ja	Ja	Ja	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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), Frau Christine Lietz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pro Generika e. V., Herr Bork Bretthauer	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa), Frau Dr. Ivonne Mitar	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
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	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Frau Dr. P. H. Stanislava Dicheva-Radev	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO), Herr Dr. Carsten-Oliver Schulz	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ), Frau Prof. Dr. Antje Neubert	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e. V. (DGOP), Herr Klaus Meier	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh), Herr Prof. Dr. med. Klaus Krüger	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh), Herr Prof. Dr. med. Christof Fiehn	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen, Frau Prof. Dr. med. Britta Siegmund	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Kompetenznetz Darmerkrankungen, Herr Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Frau Kerstin Bornemann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Herr Dr. med. Andreas Urban	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Frau Dr. Normi Brück	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Medipolis-Gruppe / Saale-Apotheke, Herr Dr. rer. nat. Christian Wegner	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Medipolis-Gruppe / Saale-Apotheke, Frau Dr. iur. Constanze Püschel	Nein	Ja				

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Einwände zum Absatz 1

3.1.1 Regelung zur „Preisgünstigkeit“

AMGEN GmbH (AMGEN)

Die Formulierung „preisgünstiges“ Arzneimittel ist nicht hinreichend. Bei der Entscheidung der Abgabe eines bestimmten substituierfähigen Arzneimittels analog zum Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V durch den Apotheker bzw. die Apothekerin, ist die Definition von „preisgünstig“ nicht eindeutig und innerhalb der Apotheke zu entwickeln bzw. zu deuten.

Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)

In § 40b (neu) Abs. 1 ist darüber hinaus vorgesehen, dass die Apotheken bei Verordnung eines Biologikums zur Abgabe eines „preisgünstigen“ Arzneimittels verpflichtet sind. Abgesehen davon, dass es an der Regelungskompetenz des Gemeinsamen Bundesausschusses für eine Ersetzungspflicht fehlt, halten wir einen solchen Preisvergleich bei allen biologischen Arzneimitteln zur parenteralen Zubereitung für hinfällig, da aufgrund der Abrechnung nach der sog. Hilfstaxe die Listenpreise keinen Preisvergleich ermöglichen. Dies betrifft unsere Präparate Ruxience®, Trazimera®, Zirabev® in der Onkologie und ebenso unser Präparat Inflectra® zur Behandlung verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen.

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. 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 [1]. Für biologische Arzneimittel zur parenteralen Zubereitung gelten nach der Hilfstaxe die dort vorgesehenen, teils erheblichen Abschläge.

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

[...] Um die bewährte Systematik nicht durcheinander zu bringen, ist daher anzuraten, in Absatz 1 das Wort „preisgünstiges“ sowie in Absatz 2 den Satz 3 [Anm. des G-BA: gemeint ist Satz 2] zu streichen.

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

Der Begriff „preisgünstig“ ist in Hinblick auf den Regelungsgegenstand, Hinweise zur Austauschbarkeit parenteraler Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zu geben, abzulehnen. Auch hier erfolgt eine Übertragung des Begriffes, der für Fertigarzneimittel gilt, aber eben nicht für Zubereitungen und zudem unbestimmt ist. Die Preisgünstigkeit wird allenfalls im Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V [2] definiert und dies auch nur in Bezug auf Importarzneimittel.

1 Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand 15. Februar 2022.

2 GKV-SV und DAV: Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V, Redaktionelle Gesamtfassung, Stand 1. Oktober 2021.

Die Verwendung des Begriffes „preisgünstig“ steht dem Regelungsauftrag des Gesetzgebers entgegen. Die Substitutionsverpflichtung der Apotheke bezieht sich im Wesentlichen auf die Sicherung der Wirtschaftlichkeit für die Solidargemeinschaft gemäß § 12 SGB V. Diese wird bei der Herstellung parenteraler Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln durch die vereinbarten Preise aus dem Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe) zwischen GKV-SV und DAV hergestellt.

Zudem bleibt sowohl im Regelungsauftrag des Gesetzgebers als auch in dem vorliegenden Beschlussentwurf die Beurteilung der Preisgünstigkeit eines Fertigarzneimittels, das zur Zubereitung verwendet wird, für den zur Substitution verpflichteten Apotheker nicht bestimmbar, da z. B. der Bezug zu den Rabattarzneimitteln nach § 130a Absatz 8 SGB V fehlt. Die Herstellung und der Bezug zur Wirtschaftlichkeit und damit die Definition der Preisgünstigkeit ist dem gesetzlichen Auftrag zu Folge hier auch nicht gegenständlich in der Arzneimittel-Richtlinie zu regeln. Der Regelungsgegenstand bezieht sich lediglich auf die Hinweisgabe zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken.

Die Herstellung der Wirtschaftlichkeit und die Bestimmung der Preisgünstigkeit obliegt nach § 129 SGB V den Vertragsparteien durch die nachgelagerten untergesetzlichen Verträge (z. B. Rahmenvertrag, Hilfstaxe). Dementsprechend wird auch nachfolgend im Beschlussvorschlag zu § 40b AM-RL in Absatz 2 Rechnung getragen.

Die Verwendung des Begriffes „preisgünstig“ ist daher im Beschlusstext zu streichen.

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie werden nach Anlage 3 zur Hilfstaxe abgerechnet. Keine der genannten Positionen berücksichtigt ausreichend die Logik der Preisbildung nach Anlage 3 Teil 1 Abs. 2.4 der Hilfstaxe zur Ermittlung des zweitgünstigsten INN-Preises. Die Formulierung sollte daher ggf. dahingehend überarbeitet werden.

Bewertung:

Dem Einwand einer möglichen Unklarheit oder Unbestimmtheit durch Verwendung des Begriffes „preisgünstig“ wird vor dem Hintergrund der Übertragung der in § 129 SGB V angelegten Systematik nicht gefolgt; die entsprechende Formulierung des Absatzes 1 wird beibehalten. Die Regelungen in § 40b Absatz 2 zur Konkretisierung der Preisgünstigkeit bei parenteralen Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimitteln sind zu berücksichtigen. Siehe auch Bewertung der Einwände zu Absatz 2.

3.1.2 Regelung zur „Verfügbarkeit“

3.1.2.1 Unterstützung von Position A

3.1.2.2 Unterstützung von Position B1 + B2

AMGEN

Im zweiten Teil lehnt Amgen die Position A ab und unterstützt den in Position B1 + B2 formulierten Regelungsvorschlag „verfügbares“.

Die Verfügbarkeit eines Arzneimittels ist für einen möglichen Austausch von Biologika auf Apothekenebene Grundvoraussetzung für die Versorgung von Patientinnen und Patienten. Für das Jahr 2022 sind 291 Lieferengpassmeldungen durch das BfArM veröffentlicht worden – allein 88 Lieferengpassmeldungen wurden davon im Dezember 2022 gemeldet [3].

Eine der Ursachen für die aktuellen Lieferengpässe liegt in der Globalisierung. Nach der Studie „Resilienz pharmazeutischer Lieferketten“ im Auftrag des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) liegen rund 68 % der Produktionsstandorte von Wirkstoffen,

die für Europa bestimmt sind, im kostengünstigeren Asien. Kommt es dort zu Fertigungsproblemen, Verunreinigungen oder zum Produktionsstillstand, kann das gravierende Auswirkungen für die Versorgung in Deutschland haben [4,5].

Die Auswertung der Gründe für Engpassmeldungen in der Liste des BfArM unterstützen diese Ergebnisse, denn neben dem Hauptgrund der „erhöhten Nachfrage“ folgen „Probleme bei der Herstellung“ und „unzureichende Produktionskapazitäten“.



Stand: 16.12.2022

Abbildung 1: Hauptgründe für gemeldete Lieferengpässe [3]

Das Eckpunktepapier des Bundesgesundheitsministeriums bestätigt dieses Bild [6]. Daher will das Ministerium Mechanismen, die in der Vergangenheit zu einem starken Preiswettbewerb bei Generika geführt haben, nun entschärfen, um einen ruinösen Wettbewerb zu verhindern. Rabattverträge für bestimmte Arzneimittel sollen verboten, bei Onkologika und Antibiotika ein eigenes Los eingeführt werden, das die Produktion von Arzneimitteln in Europa fördert.

ABDA, AMK

Hinsichtlich der Pflicht zur Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels für eine parenterale Zubereitung zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patienten, halten wir es für dringend geboten, dass es sich um ein [...] verfügbares (Position B1 + B2) Arzneimittel handelt [...].

[...] Als Nachweis der Nichtverfügbarkeit werden die bereits geltenden Regelungen nach § 2 Abs. 11 des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V als ausreichend erachtet.

BAH

Die Verpflichtung zur Ersetzung eines biotechnologisch hergestellten Referenzarzneimittels (Regelungsgegenstand!) bei der Verwendung zur parenteralen Zubereitung kann nur bestehen, wenn dieses auch verfügbar ist. Die Verfügbarkeit des zur Substitution in Frage kommenden Fertigarzneimittels ist Grundvoraussetzung und ist entsprechend im Beschlusstext gemäß Position B1 + B2 aufzunehmen.

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

4 Vfa (2022): Neue Strategie für pharmazeutische Lieferketten notwendig.

<https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-012-2022-neue-strategie-fuer-pharmazeutische-lieferketten-notwendig.html>

5 Vfa (2022): „Arznei-Lieferengpässe auf höchstem Stand seit Pandemiebeginn.“

<https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-012-2022-neue-strategie-fuer-pharmazeutische-lieferketten-notwendig.html>

6 Bundesgesundheitsministerium (2022): „Eckpunktpapier Vermeidung von Lieferengpässen von Arzneimitteln, Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln und Stärkung des Produktionsstandorts EU.“

Zutreffend verweisen die Positionen B1 und B2 darauf, dass die Verfügbarkeit eines im Wesentlichen gleichen, preisgünstigen Präparates unerlässliche Voraussetzung für eine etwaige Substitution ist.

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Schon aus Gründen der Praktikabilität sollte die Ersetzung von biopharmazeutischen Fertigarzneimitteln nur durch Arzneimittel vorgenommen werden, die den Apotheken und damit den Patient:innen auch tatsächlich zur Verfügung stehen. Daher unterstützt der vfa die in Position B1 + B2 vorgesehene Einfügung des Verfügbarkeitskriteriums, wobei dieses konkretisiert werden sollte.

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

Hinsichtlich der Begriffswahl ist im Übrigen der Position B2 zuzustimmen.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Angesichts aktueller gravierender Lieferengpässe in Deutschland, die z. T. über Monate und Jahre andauern, ist es essenziell bei der Ersetzung mit preisgünstigen Arzneimitteln, dass letztere auch verfügbar sind und von den Apotheken bezogen werden können. Daher ist der Wortlaut „verfügbares“ im Satz 1 zu befürworten.

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

Ferner favorisieren wir B1 + B2 „verfügbares“.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Kompetenznetz Darmerkrankungen e. V.

Ein Austausch soll nur für [...] am Markt verfügbare (Position B1 + B2) biotechnologisch hergestellte biologische Fertigarzneimittel bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung erfolgen [...].

3.1.2.3 Weitere Einwände

Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)

Die Pflicht zur Umstellung vom Referenzarzneimittel zu einem im Wesentlichen gleichen, preisgünstigen Biosimilar setzt eine Marktverfügbarkeit des Biosimilars in Deutschland zum Zeitpunkt der Anwendung voraus.

Die Formulierung „verfügbares“ muss konkretisiert werden, um die Versorgungssicherheit zu gewährleisten und Rechtssicherheit für die Apotheken im Falle der Nicht-Verfügbarkeit des Biosimilars zu schaffen. Die Zulassung eines Arzneimittels verpflichtet den Zulassungsinhaber nicht das Arzneimittel in den Markt zu bringen. Die aktuellen kritischen Lieferengpässe und Lieferabrisse bei Generika sind auch bei Biosimilars zu befürchten.

Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e. V. (DGOP), identisch mit SN der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG)

Die Pflicht zur Umstellung vom Referenzarzneimittel zu einem im Wesentlichen gleichen, preisgünstigen Biosimilar setzt eine Marktverfügbarkeit des Biosimilars in Deutschland zum Zeitpunkt der Einlösung der Verschreibung voraus.

Die Formulierung „verfügbares“ muss weiter konkretisiert werden, um Sicherheit für die Apotheken im Falle der Nicht-Verfügbarkeit ausgewählter Präparate zu schaffen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird ergänzt, dass im Rahmen einer Substitution von Biologika durch Apotheken mit Berücksichtigung von Rabattverträgen Lieferengpässe zu befürchten wären.

Bewertung zu den Einwänden 3.1.2.1 bis 3.1.2.3:

Die Stellungnehmenden stimmen überein, dass Grundvoraussetzung für eine Ersetzung bei parenteralen Zubereitungen durch Apotheken die Verfügbarkeit der zu verwendenden biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimittel ist. In einem Teil der Stellungnahmen wird gefordert das Kriterium zu konkretisieren, u. a. um die Versorgungssicherheit zu gewährleisten und Rechtssicherheit für die Apotheken im Falle der Nicht-Verfügbarkeit zu schaffen. Daneben wird darauf hingewiesen, dass keine Verpflichtung bestünde zugelassene Arzneimittel in den Markt zu bringen.

Eine Stellungnehmerin erachtet die bereits geltenden Regelungen des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V als Nachweis der Nichtverfügbarkeit wiederum als ausreichend.

Voraussetzung für eine Ersetzung bei parenteralen Zubereitungen durch Apotheken ist grundsätzlich, dass ein in Frage kommendes biotechnologisch hergestelltes Fertigarzneimittel verfügbar ist. Dieser Grundsatz gilt für alle Ersetzungsvorgänge durch Apotheken und damit auch im Rahmen einer Ersetzung von Biologika.

Die Aufnahme des Kriteriums der Verfügbarkeit für eine Ersetzung in § 40b ist auch mit Blick auf die vorgebrachten Einwände weiterhin entbehrlich und wird nicht übernommen. Der G-BA überträgt die in § 129 SGB V vorgesehenen Kriterien auf den Bereich der Biologika. Daraus folgt auch die Würdigung der Relevanz von Verfügbarkeit bzw. Versorgungssicherheit.

Zur Versorgungssicherheit siehe auch Bewertung zu Einwand 3.6.6.

Die Ausgestaltung der konkreten Vertragsbedingungen (u. a. zum Vorgehen im Falle der Nichtverfügbarkeit) ist im Übrigen zwischen den Beteiligten des Rahmenvertrags zur Arzneimittelversorgung bzw. der Vereinbarungen nach § 129 Absatz 5c SGB V (Hilfstaxe) zu definieren und liegt nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA.

3.1.3 Übereinstimmung der Anwendungsgebiete

3.1.3.1 Unterstützung von Position A

3.1.3.2 Unterstützung von Position B1 + B2

Alexion Pharma Germany GmbH (Alexion)

Wir widersprechen der Position A bezüglich der Übereinstimmung nur eines Anwendungsgebiets der Biosimilars zum Austausch. Für eine Austauschbarkeit muss das Biosimilar, wie in der Position B1+B2 beschrieben, mindestens über die gleichen Anwendungsgebiete wie das verordnete Fertigarzneimittel verfügen. Ist diese Voraussetzung nicht gegeben, kann es bei einem Austausch in der Apotheke zu einem Off-label-Einsatz kommen. Dies könnte in Einzelfällen zudem zu nicht akzeptablen Patentschutzverletzungen führen.

Laut § 40a Absatz 3 AM-RL gilt für ärztliche Umstellungen und den 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“. Damit die Therapieverantwortung im sensiblen Bereich des Einsatzes biologischer Arzneimittel in der Verantwortung des behandelnden Arztes bleibt, müssen dieselben Regelungen für Ärzte und Apotheker gelten.

Der Apotheker kennt in den meisten Fällen die exakte Indikation des Patienten nicht, somit sollte für einen Austausch auf Apothekenebene mindestens gelten, dass das austauschbare Arzneimittel in denselben Indikationen zugelassen ist wie das ursprünglich verordnete Arzneimittel, damit es nicht unwissentlich zu einem Off-label-Einsatz kommt, über den der Patient aufgeklärt werden müsste.

Es wird der Argumentation der Position B1 + B2 gefolgt, dass auch die EMA, im Gegensatz zur Zulassung von Generika, bei der Zulassung von Biosimilars, keine uneingeschränkte Extrapolation auf weitere Anwendungsgebiete zulässt. Es wird wie in den tragenden Gründen ausgeführt, jeweils pro Arzneimittel geprüft, inwiefern Unterlagen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in jeder Indikation vorgewiesen werden müssen [7].

Auf Basis der vorliegenden Argumente ist Position A strikt abzulehnen und der Vorschlag der Positionen B1 + B2 anzunehmen.

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 Anwendungsgebiete umfassen, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen in manchen EU-Ländern oder der fehlenden Evidenz. Auch können Indikationen fehlen, da die erforderliche Dosisstärke nicht verfügbar ist, z. B. pädiatrische Anwendungsgebiete. Ein Beispiel zu unterschiedlichen Kombinationen bzw. Anwendungsgebieten bei Zulassung der Biosimilare ist der Wirkstoff Bevacizumab. Zum Zulassungszeitpunkt der Biosimilare in 2018 waren die Indikationen Brustkrebs (Kombinationstherapie mit Capecitabin), NSCLC (Kombination mit Erlotinib) und Ovarialkarzinom (Kombination mit Paclitaxel) nur durch das Originalprodukt [8] umfasst – erst im Jahr 2021 waren diese Kombinationstherapien zum Teil auch für Biosimilare 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.

Da der abgebende Apotheker bzw. die Apothekerin 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. Darüber hinaus bleibt in dieser Konstellation (Identität der Anwendungsgebiete) die Therapieentscheidung sowie die Verantwortung für die Therapie in der Verantwortung des verordnenden Arztes bzw. Ärztin.

Biogen GmbH (Biogen)

Im Satz „Das zu verarbeitende Fertigarzneimittel muss mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels sowie ... zugelassen sein.“ ist der Textvorschlag der Position B1 + B2 zu verwenden. An dieser Stelle ist insbesondere der Umstand zu berücksichtigen, dass nicht alle Biosimilars vollständig identische Anwendungsgebiete im Vergleich zum Referenzarzneimittel, aber auch im Vergleich zwischen den einzelnen Biosimilars untereinander haben. Da der Beschluss diesen Sachverhalt nicht anspricht, muss angenommen werden, dass die übrigen Regeln der Substitutionsvorschrift anwendbar sein werden. Nach § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V ist dabei für die Substitution ein einzelnes überlappendes Anwendungsgebiet ausreichend, weil nach der Auffassung des Gesetzgebers durch die Vorschriften zur Generikazulassung sichergestellt sei, dass das Generikum und das Referenzarzneimittel hinreichend gleich sind, sodass in allen Anwendungsgebieten des Referenzarzneimittels von der gleichen Wirksamkeit und Sicherheit auszugehen sei. Dies ist aber auf Biologika nicht anwendbar und daher nicht sachgerecht.

7 Richtlinie 2001/83/EG (Zugriff am 31.3.22)

8 Fachinformation Avastin. Stand Dezember 2022.

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. Eine nachgelagerte Substitution in der Apotheke darf die regulatorischen Vorgaben, die auf ärztlicher Verordnungsebene gelten, nicht umgehen.

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 [9]. 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.

Pfizer

Eine zentrale Frage des vorliegenden Beschlusses ist, welche Voraussetzungen an die vom Gemeinsamen Bundesausschuss 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 Gemeinsamen Bundesausschuss.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss zuvor positiv festgestellt wurde. Nach welchen Kriterien diese vorab zu treffende Feststellung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zu erfolgen hat, wird jedoch gerade nicht gesetzlich näher spezifiziert. Insofern kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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.

ABDA, AMK

Hinsichtlich der Pflicht zur Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels für eine parenterale Zubereitung zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patienten, halten wir es für dringend geboten, dass es sich um ein [...] Arzneimittel handelt, dass mindestens für die Applikationsarten und mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels (Position B1 + B2) zugelassen sein muss.

[...] Sollte die Zulassung eines in einer Indikation oder mehreren spezifischen, patientenindividuell maßgeblichen Indikationen nicht mit dem verordneten Arzneimittel übereinstimmen, ist eine Verunsicherung der Betroffenen vorhersehbar. 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. Risiken für die Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) können die Apotheken somit auch nicht im Rahmen einer angemessenen Beratungsleistung begegnen, wenn betroffene Patienten die parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung selbst in den Apotheken abholen. Hierzu bedürfte es eines rechtssicheren und konsequenten Informationsaustauschs notwendiger erkrankungsspezifischer Aspekte zwischen Verordner und herstellender bzw. 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 Zulassungsbehörden vor.

[...] Wir weisen vorsorglich darauf hin, dass die Umsetzung in den Apotheken eine vorherige Anpassung der entsprechenden Arzneimitteldatenbanken voraussetzt und hierfür hinreichend Zeit (mindestens 6 Wochen) zwischen der Bekanntgabe der neuen Vorgaben und deren Anwendung in den Apotheken vorgesehen werden muss.

BAH

Das zu verarbeitende Fertigarzneimittel muss zwingend sowohl mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels als auch in dem betroffenen Anwendungsgebiet des verordneten Fertigarzneimittels 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. Im Beschlusstext ist daher der Position B1 + B2 und der Argumentation in den Tragenden Gründen zu folgen.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Bereits aus Gründen der Patientensicherheit sind die Substitutionsvoraussetzungen restriktiv auszugestalten. Daher wird die Position B1 + B2 unterstützt, dass das zu verabreichende Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein muss.

Pro Generika

Dem substituierenden Apotheker ist die verordnungsbegründende Indikation regelhaft nicht bekannt. Zurecht verweisen die Positionen B1 + B2 daher darauf hin, dass bei einer etwaigen Substitution sichergestellt sein muss, dass die Zulassung des abgegebenen Arzneimittels mindestens den Anwendungsgebieten des verordneten Arzneimittels entspricht. Diese Regel stellt 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. Vor diesem Hintergrund ist die Zulässigkeit einer zulassungsüberschreitenden Substitution durch Apotheker erst recht zu verneinen.

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.

vfa

Der vorliegende Entwurf schränkt den Umfang der von einer automatischen Substitution betroffenen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel (Biopharmazeutika) im Vergleich zum ersten G-BA Beschluss vom Frühjahr 2022 zur Einführung eines § 40b AM-RL aufgrund der geänderten gesetzlichen Vorgaben deutlich ein. Das mit dieser Beschränkung verbundene Ziel, negative Auswirkungen auf die Behandlung der Patient:innen durch die Reduktion von multiplen Injektionsdevice-Wechseln, Nocebo-Effekte und Immunogenitätsrisiken zu vermeiden, unterstützen der vfa und seine Mitgliedsunternehmen grundsätzlich.

[...] Darüber hinaus ist die Festlegung der zugelassenen Anwendungsgebiete bei den für eine Ersetzung herangezogenen Arzneimitteln von besonderer Bedeutung. Position A sieht hier vor, dass ein auszutauschendes Arzneimittel lediglich für 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. Nach den Vorgaben der EMA benötigt eine Extrapolation von Anwendungsgebieten für die potenzielle Zulassung außerdem eine wissenschaftliche Begründung, die nicht in allen Fällen gegeben sein muss. Im Falle einer Ersetzung durch Biosimilars, die nicht für alle Indikationen ihres Referenzarzneimittels

zugelassen sind, würde es bei den Patient:innen mit diesen Indikationen zu einer Off-Label-Therapie kommen, die medizinische und rechtliche Folgen mit sich bringen würde.

Zum anderen sind auch unterschiedlich lange Patentlaufzeiten für die verschiedenen Indikationen ein Grund, dass ein Austausch in der Apotheke – wenn nur ein Anwendungsgebiet übereinstimmen muss – zu nicht tolerierbaren Patentrechtsverletzungen führen kann. Daher sollte die in Position B1 + B2 vorgeschlagene Formulierung „mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels“ angewandt werden.

VZA

In Bezug auf Satz 2 ist sehr klar der Position B1 + B2 zuzustimmen. Position A ist zu verwerfen.

Das Arzneimittelzulassungsrecht für Biologika gebietet es, dass das eingesetzte Biosimilar mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Referenzarzneimittels zugelassen ist. § 40a Arzneimittel-Richtlinie sieht für die ärztlich verantwortete Umstellung von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar dementsprechend das Folgende vor:

„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.“

Aus welchen Gründen dieser vom G-BA in 2020 aufgestellte Grundsatz für die Apotheken nicht gelten sollte, ist nicht begründbar.

Neben den in den tragenden Gründen dafür vorgebrachten zulassungsrechtlichen Argumenten ist noch hinzuzufügen, dass Apotheken andernfalls auch in patentrechtliche Auseinandersetzungen geraten können. Sie sollten nicht durch untergesetzliches Recht des G-BA zu solchen Patentverstößen angehalten werden (vgl. Gaßner, PharmR 2021, 53 ff., Deckers/Püschel, A&R 2022, 288 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).

AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich hierbei für Position B1 + B2 aus, nach der das durch die Apotheke verwendete Fertigarzneimittel *mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels* zugelassen sein muss.

Die Position A, nach der das zu verarbeitende Fertigarzneimittel für ein gleiches Anwendungsgebiet des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen sein muss, wird dementsprechend als nicht zweckmäßig abgelehnt.

In den Tragenden Gründen wird für Position A ausgeführt, dass ein Biosimilar in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen sei, aber in Ausnahmefällen auch für weniger Indikationen oder Applikationsarten zugelassen sein könne, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen, die in manchen EU-Ländern bestehen.

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]. Auch können Indikationen fehlen, da die erforderliche Dosisstärke nicht verfügbar sei (z. B. pädiatrische Indikationen).

Nach der Position A würde dies bedeuten, dass ein Arzneimittel verabreicht werden könnte, das für die jeweilige Erkrankung des Patienten nicht zugelassen ist. Dies könnte u. a.

10 Dicheva-Radev S, Ludwig W-D: Biosimilars in der Onkologie – Einsatz in der Praxis. Kompendium Biosimilars 2018; 3: 7-13.

haftungsrechtliche Probleme bedingen, z. B. im Falle von aufgetretenen Nebenwirkungen. Dabei geht es nicht um die Frage, ob ein Biosimilar zum Zeitpunkt des Austausches in der nicht zugelassenen Indikation wirksam oder sicher ist. Aus Sicht der muss daher das Arzneimittel, das verarbeitet wird, mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein.

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 benannt 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 den Anwendenden 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 in allen Indikationen des Referenzarzneimittels anwendbar werden.

DGHO, gemeinsam mit BNHO

Des Weiteren favorisieren wir B1 + B2 „*mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels*“.

DGOP, identisch mit SN der DKG

Die Pflicht zur Umstellung vom Referenzarzneimittel zu einem im Wesentlichen gleichen, preisgünstigen Biosimilar darf nur bestehen, wenn das Biosimilar die gleichen Indikationen, sowie die gleiche Applikationsart besitzt (Position B1 + B2 wird zugestimmt).

Ein Austausch auf Apothekenebene setzt voraus, dass in den zugelassenen Anwendungsgebieten der jeweiligen Arzneimittel kein Unterschied besteht, dass Irritationen und Verwechslungen vermieden und die Therapietreue des Patienten nicht beeinflusst wird.

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.

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 daraufgelegt, 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 Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

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.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen

Ein Austausch soll nur für [...] biotechnologisch hergestellte biologische Fertigarzneimittel bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung erfolgen, wenn das Austauschpräparat auch für das den Patienten betreffende Anwendungsgebiet zugelassen ist (Position B1 + B2 wird zugestimmt) [...].

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

In Bezug auf die Indikationsgebiete unterstützen wir Position B1 + B2. Ein genauer Abgleich auch der Indikationen ist immer Teil des Entscheidungsprozesses zum Einsatz von Biosimilars sowohl im Krankenhaus als auch in der Zusammenarbeit zwischen Arzt und Apotheker im ambulanten Setting [12].

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird ergänzt, dass auch im Krankenhaus ein Austausch immer basierend auf prozessuale und wissenschaftliche Überlegungen sowie zum Zulassungsstatus erfolge.

Zudem wird ausgeführt, dass schon bei der ärztlichen Umstellung vorgesehen sei, dass das verordnete biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel über eine Zulassung für die Indikation verfügen müsse, für die es eingesetzt werden solle.

3.1.3.3 Weitere Einwände

Pfizer

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

12 Krankenhauspharmazie (2017): Der Beitrag des Krankenhausapothekers zu Auswahl und Einsatz von biosimilaren Antikörpern in der Onkologie. 38. Jahrgang, Nr. 9.

ausgeschlossen ist, wenn die Zulassung bestimmter Indikationen lediglich auf einer Extrapolation von vorgelegten Daten beruht:

Zwar ist nach den einschlägigen Guidelines der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) in bestimmten Fällen vorgesehen, dass der Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweis für eine Indikation des Referenzarzneimittels auch im Wege der Extrapolation auf andere Indikationen erstreckt werden kann [13]. Danach ist eine Extrapolation von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus der jeweils „sensitivsten“ Indikation des Referenzarzneimittels auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels akzeptabel, wobei die Extrapolation den identischen Wirkmechanismus innerhalb der initialen und der extrapolierten Indikationen voraussetzt (z. B. Vermittlung der therapeutischen Wirkung über den gleichen Rezeptor, die gleichen Bindungsstellen, in gleichen Geweben).

Es handelt sich hierbei jedoch allein um die zulassungsrechtliche Perspektive. Mit anderen Worten geht hierbei um den sicheren Verkehr mit Arzneimitteln, und betrifft damit vor allem die gefahrenabwehrrechtliche Regulierung des Vertriebsverhaltens von pharmazeutischen Unternehmern. Sie beantwortet damit jedoch allenfalls die Frage, welche Präparate therapeutisch gleichwertig und in der Regel durch die Ärzte austauschbar sind. Hiervon unberührt bleibt jedoch die Frage, wann eine automatische Substitution auf Apothekenebene vertretbar erscheint, wie von der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) betont wurde [14].

Eine Übereinstimmung der zugelassenen Anwendungsgebiete stellt damit allenfalls ein Indiz für eine potenziell 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 [13]. 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.

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.

13 European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.

14 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.

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)

Von Seiten der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie wird darum gebeten, folgende Punkte zu berücksichtigen:

Durch einen Austausch der biologischen Therapie durch den Apotheker darf der betreuende Arzt nicht in eine Off-label-Therapie-Situation geraten.

Bewertung zu den Einwänden 3.1.3.1 bis 3.1.3.3:

Die Stellungnehmenden lehnen Position A ab, da damit die Patientensicherheit gefährdet werde und Patienten verunsichert würden. Aus Sicht der Stellungnehmenden bestünden sowohl zwischen Referenzarzneimittel und dessen Biosimilars als auch zwischen Biosimilars untereinander Unterschiede in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Im Unterschied zu generischen Arzneimitteln, bei denen fehlende Anwendungsgebiete allein auf patentrechtliche Gründe (z. B. Einschränkungen in manchen EU-Ländern oder pädiatrische Anwendungsgebiete mit abweichenden Wirkstärken) zurückzuführen wären, könne dies bei Biologika auch im Fehlen einer aussagekräftigen wissenschaftlichen Begründung für die Extrapolation oder sogar der kompletten Daten zum erforderlichen Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit begründet sein. Es wird ausgeführt, dass die Extrapolation auf der wissenschaftlichen Prüfung und Bewertung anhand eines Zulassungsdossiers basiere, welches explizit für jede Indikation des Referenzarzneimittels eingereicht werden müsse, wenn die entsprechende Indikation angestrebt werde.

Unter der Regelung der Position A käme es beim Austausch in der Apotheke zu einem Off-Label-Einsatz, da nicht sichergestellt sei, dass das überschneidende Anwendungsgebiet das des betroffenen Patienten ist. Es wird ausgeführt, dass die Identität der Anwendungsgebiete zwischen verordnetem und abgegebenem Arzneimittel die ärztliche Therapieentscheidung und -verantwortung stärken und eine mögliche Haftung für Apotheken ausschließen würde.

Unterschiedlich lange Patentlaufzeiten verschiedener Indikationen seien bei der Regelung der Position A mit Blick auf Patentrechtsverletzungen zu berücksichtigen. Dazu siehe Bewertung zu Einwand 3.6.7.

Es wird betont, dass der in Position A vorgenommene Verweis auf die Spruchpraxis der EMA sowie die Annahme einer regelhaften Genehmigung von Änderungen nicht geeignet sei die Notwendigkeit einer behördlichen Entscheidung der EMA zu umgehen.

Eine Stellungnehmerin fordert zudem, dass ein Austausch durch Apotheken für ein Arzneimittel erst möglich sein dürfe, wenn die beanspruchten Indikationen nicht nur auf einer Extrapolation basierten, sondern auch tatsächlich vergleichende klinische Daten für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorlägen.

Die Stellungnehmenden weisen darauf hin, dass die Berücksichtigung der zugelassenen Indikation schon auf ärztlicher Ebene Voraussetzung für eine Umstellung sei und nun auf Ebene der Apotheke nicht davon abgewichen werden könne. Zudem fehle der Apotheke die Information (z. B. über die schriftliche oder elektronische Verordnung) über die konkrete Indikation der Patientin bzw. des Patienten, um darauf basierend die Anwendungsgebiete abgleichen zu können. Ein rechtssicherer und konsequenter Informationsaustausch erkrankungsspezifischer Aspekte zwischen Verordner und abgebender Apotheke wird hierzu als notwendig erachtet.

In einer Stellungnahme wird mit Blick auf die Europäische Kinderarzneimittelverordnung darauf hingewiesen, dass aus Gründen der Arzneimittelsicherheit kein Austausch von Kinder-

gegen Erwachsenenformulierungen eines Arzneimittels erfolgen sollte. Dazu siehe Bewertung zu den Einwänden 3.1.4 und 3.6.9.

Vor einer Ermöglichung der Substitution von VEGF-Hemmern durch Apotheken werden weitere Studiendaten zu den zu erwartenden Folgen gefordert. Dazu siehe Bewertung zu den Einwänden 3.6.3, 3.6.4 und 3.6.9.

Rabattverträge für Multi-Indikations-Produkte könnten nicht rechtssicher vergeben werden, da Krankenkassen bei Ausschreibungen zu Rabattverträgen Anwendungspatente der pharmazeutischen Unternehmen wahren müssten. Dazu siehe Bewertung zu den Einwänden 3.6.3 und 3.6.7.

Grundsätzlich muss ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG [7] (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“ [15] 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“).

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“ [15] 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“ [13] 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.*“

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 [16] wird zum Verfahren der Extrapolation [9] 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.

16 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

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 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 Apothekenbetriebsordnung (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.

3.1.4 Fehlende Berücksichtigung von Produkteigenschaften und der therapeutischen Vergleichbarkeit

Hexal

In Absatz 1 des vorliegenden Beschlussentwurfs heißt es, dass das zu verarbeitende Fertigarzneimittel für mindestens die Applikationsarten zugelassen sein muss, wie das verordnete Arzneimittel. Falls für einen Wirkstoff beim Referenzarzneimittel oder Biosimilar abweichende Applikationsarten zugelassen sind, werden die Arzneimittel in der Anlage VIIa der AM-RL mit einem entsprechenden Vermerk und in getrennten Zeilen aufgeführt. Insofern soll die Anlage VIIa bei der Prüfung unterstützen, ob zwei Arzneimittel im Sinne des Absatzes 3 des vorliegenden Beschlussentwurfs als austauschbar anzusehen sind.

Der Zulassungsstatus verschiedener Applikationsarten eines Wirkstoffes sollte jedoch nicht das maßgebliche Kriterium für eine potenzielle Austauschbarkeit sein, sondern vielmehr die therapeutische Vergleichbarkeit.

Seit dem 15.12.2022 ist die Anlage VII Teil A der AM-RL mit der Erweiterung um die Tabelle 2 in Kraft. In dieser Tabelle 2 werden auf einen konkreten Wirkstoff bezogen jeweils austauschbare parenterale Darreichungsformen unter der Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit definiert. Gemäß 4. Kapitel § 50 Abs. 2 VerfO sind die Anknüpfungspunkte für die Bewertung der therapeutischen Vergleichbarkeit von austauschbaren Darreichungsformen der gleiche Applikationsort, der gleiche Applikationsweg, die gleiche Anwendungsform und die gleiche Applikationshäufigkeit. Zudem wurde im Verfahren klargestellt, dass andere oder zusätzliche zugelassene Applikationsarten eines Arzneimittels auf der Anlage VII Teil A Tabelle 2 nicht für einen Austausch durch Apotheken vorgesehen sind [17]. An dieser Stelle wurde vom G-BA die Austauschbarkeit von Darreichungsformen klar auf ihre therapeutische Vergleichbarkeit reduziert.

Die Trennung der Applikationsarten ist zudem nicht für alle Therapien einheitlich zu bewerten. Das Beispiel Rituximab verdeutlicht dies, da hier die beiden Applikationsformen intravenös (i. v.) und subkutan (s. c.) im Markt vorhanden sind. Die erste Dosis (Induktion) mit Rituximab erfolgt immer i. v., die im Sinne des aktuellen Beschlussentwurfs ausgetauscht werden kann. Die zweite (Erhaltungs-)Dosis erfolgt s. c., wobei allerdings ausschließlich MabThera s. c.

17 G-BA (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA vom 18.8.22 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Austauschbarkeit von parenteral anzuwendenden Arzneimitteln.

eingesetzt werden kann, da für die s. c. Formulierung keine Biosimilars verfügbar sind. Wird bei der initialen i. v. Abgabe vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar getauscht, so entsteht eine Therapiesituation ohne evidenzbasierte Datengrundlage, da das Therapieschema der intravenösen Induktion mit weiterführender subkutaner Erhaltungsdosierung nur für das Präparat MabThera evidenzbasiert getestet und zugelassen ist.

Der Apotheker wäre über den Therapieverlauf in Kenntnis zu setzen und ein Austausch könnte bei einer weiteren Behandlung unter MabThera s. c. nicht erfolgen. Bereits bei erster Dosierung (Induktion) ist entsprechend das Referenzpräparat abzugeben und somit letztlich in einer ungerechtfertigten Art und Weise zu bevorzugen.

Tabelle 2: Übersicht der zugelassenen Indikationen und Dosierungsschemata bei RITUXIMAB (eigene Darstellung)

Handelsname	Indikation	Therapiegebiet	Dosierung	Compounding	Geforderter BIOS Austausch laut Beschlussentwurf
Rixathon® Truxima® Ruxience® MabThera i. v.®	Non-Hodgkin-Lymphom	Onkologie	375 mg/m ² Körperoberfläche pro Zyklus	ja	ja
	Chronische lymphatische Leukämie	Onkologie	375 bzw. 500 mg/m ² Körperoberfläche	ja	ja
	Rheumatoide Arthritis	nicht Onkologie	2x 1.000 mg fix	ja	nein
	Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis	nicht Onkologie	<u>Induktion</u> 375 mg/m ² Körperoberfläche <u>Erhaltung</u> 500 mg fix	ja	nein
	Pemphigus vulgaris	nicht Onkologie	2 x 1000mg fix	ja	nein
MabThera SC®	Non-Hodgkin-Lymphom	Onkologie	<u>1. Dosis</u> i.v. 375 mg/m ² Körperoberfläche <u>weitere Dosen</u> s.c. 1400mg fix	<u>1. Dosis</u> i.v.: ja <u>weitere Dosen</u> s.c.: nein, FAM	<u>1. Dosis</u> i.v.: ja <u>weitere Dosen</u> s.c.: nein, FAM
	Chronische lymphatische Leukämie	Onkologie	<u>1. Dosis</u> i.v. 375 mg/m ² Körperoberfläche <u>weitere Dosen</u> s.c. 1600mg fix	<u>1. Dosis</u> i.v.: ja <u>weitere Dosen</u> s.c.: nein, FAM	<u>1. Dosis</u> i.v.: ja <u>weitere Dosen</u> s.c.: nein, FAM

Quelle: jeweilige Fachinformationen zu Rixathon® [18], Truxima® [19], Ruxience® [20] und MabThera® [21,22]

[...] Gemäß § 129 Abs. 1 SGB V sind Arzneimittel in Bezug auf die Darreichungsform austauschbar, wenn diese eine gleiche oder austauschbare Darreichungsform besitzen. Im aktuell gültigen Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V in der Fassung vom 01. Oktober 2021 sind laut § 9 Abs. 3 lit. d) Darreichungsformen gleich, wenn diese mit identischer Bezeichnung in den Verzeichnisdiensten nach § 2 Abs. 3 geführt sind und austauschbar nach Hinweisen des G-BA nach § 129 Abs. 1a Satz 1 SGB V.

Die Bezeichnung der Darreichungsform ist in Abschnitt 3 der Fachinformation nach den Standard Terms der Europäischen Arzneibuchkommission in der jeweils aktuellen Fassung vom pharmazeutischen Unternehmer selbst anzugeben.

Das Verfahren „§ 40 Absatz 1a – Zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln zur intravasalen Anwendung“ wurde am 06. Juli 2021 seitens des G-BA eingestellt. Wie in den tragenden Gründen aufgeführt, wird der Combined Term (Darreichungsform mit Behältnisangabe) im Abschnitt 1 der Fachinformation aufgeführt und für die Klassifizierung im Verzeichnisdienst als Basis zur Austauschbarkeit außer Betracht gelassen.

Eine Übertragung der Regelung von Arzneimitteln im generischen Markt gemäß Rahmenvertrag auf parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln ist demzufolge nicht möglich, ohne die Anwendungssicherheit für den Patienten maßgeblich zu gefährden.

[...] Neben den sozialrechtlich und rahmenvertraglich definierten Aut idem Austauschkriterien, die für die apothekerliche Substitution per se nicht 1:1 von Generika auf Biologika übertragbar erscheinen, spielen bei Zubereitungen insbesondere für die Therapieauswahl weiterführende Aspekte wie erweiterte Stabilitätsdaten zur Anbruchstabilität oder Haltbarkeiten bezüglich einer Verwurfsreduktion eine wichtige (ökonomische) Rolle.

Pfizer

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. Im Falle einer Substitution auf Apothekenebene müssten viele verschiedene Arzneimittel mit biosimilaren Wirkstoffen bevorratet und zubereitet werden, was das Risiko eines deutlichen Anstiegs von unwirtschaftlichen Verwürfen spürbar erhöht.

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.

18 Fachinformation Rixathon 100 mg/ 500 mg Konzentrat z. Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2022.

19 Fachinformation Truxima 100 mg/500 mg Konzentrat z. Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2022.

20 Fachinformation Ruxience 100 mg/500 mg Konzentrat z. Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2022.

21 Fachinformation MabThera i.v. Stand August 2022.

22 Fachinformation MabThera s.c. Stand August 2022.

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 [20,21,18,19,23], jeweils Kap. 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[...] Der Gemeinsame Bundesausschuss muss sich schließlich davon überzeugen, dass es bei dem biologischen Referenzarzneimittel bzw. den jeweiligen Biosimilars keine sonstigen medizinisch-therapeutischen Gründe gibt, die einer regelhaften Substitution entgegenstehen können. Trotz identischer Anwendungsgebiete und klinischer Belege für alle diese Anwendungsgebiete kann es produktspezifische, populationsspezifische oder erkrankungsspezifische Gründe geben, die im Allgemeinen einer automatischen Substitution entgegenstehen. Es ist die Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses, im Rahmen der Feststellung der Austauschbarkeit auch zu prüfen, ob derartige Gründe vorliegen.

ABDA, AMK

Wir erkennen jedoch in dem Verweis der tragenden Gründe, wonach z. B. jeweilige Unterschiede in der Formulierung des Arzneimittels (Hilfsstoffe), der Darreichungsform (Pulver und Lösungsmittel anstatt einer fertigen Injektionslösung) oder des Verabreichungsweges (Spritze versus Pen) nur gestattet seien, wenn diese keinen Einfluss auf die Sicherheit und keinerlei Einfluss auf die Wirksamkeit im Rahmen der Zulassung gezeigt hätten, die Belange des hier zu regelnden Austauschs nur unzureichend berücksichtigt. Sofern es sich nun um Regelungen zur Substitution biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel bei parenteralen Zubereitungen handelt, halten wir die genannten Punkte aufgrund potenzieller Risiken für die Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit für äußerst relevant, da bspw. bei unterschiedlichen Hilfsstoffen auf das Potential möglicher Unverträglichkeiten zu prüfen wäre.

23 Blitzima: EPAR – Product Information.

[...] Darüber hinaus begrüßen wird die Klarstellung, dass das zu verarbeitende Fertigarzneimittel mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen sein muss.

BPI

Es ist zu begrüßen, dass explizit darauf abgestellt wird, dass das verordnete und ausgetauschte Arzneimittel mindestens für die gleichen Applikationsarten zugelassen sein muss.

DGRh

[...] 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.

[...] 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.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen

[...] Bei einem geplanten Biologika-Austausch müssen die Patienten auch über mögliche Begleiteffekte durch unterschiedlichen Hilfsstoffe, z. B. in subkutanen Präparationen informiert werden.

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

GKJR

In der Therapie der Kinder und Jugendlichen mit rheumatologischen Erkrankungen sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (Biologika) heute ein wichtiger und integrativer Bestandteil der Therapie der rheumatischen Erkrankungen.

Mit dem Wegfall des Patentschutzes kam bereits auf die Patienten ein Wechsel der Originatorsubstanzen auf Biosimilars zu, dies hat bereits zu Informationen geführt, welche mit einem Wechsel eines identischen Biologikums in Verbindung stehen. Obwohl durch Medienaufklärungsarbeit wie auch durch oftmals länger gehende ärztliche Gespräche vorbereitet, war ein Wechsel zwischen dem Originator zum Biosimilar nicht für jeden Patienten nachvollziehbar oder auch einfach. In einer entsprechenden Untersuchung von Kravvariti et al. [24] ist dargelegt, dass in einer „Real-World“-Studie bis zu 30 % der Betroffenen nach dem Therapiewechsel die Behandlung mit dem Biosimilar abbrechen. Zudem zeigt sich, dass zwischen den einzelnen Präparaten unterschiedliche Nadelstärken, Injektionsvolumina, äußere Form oder Applikationsmechanismen bestehen, bei anderen Medikamenten teilweise auch abweichende Indikationen zwischen den biologisch hergestellten Präparaten vorhanden ist. Entsprechend der Rückmeldungen durch die Patienten spielt es wohl für die Akzeptanz eine Rolle, wie die Applikationssysteme gestaltet sind.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden weisen darauf hin, dass bei den Arzneimitteln Unterschiede hinsichtlich der Formulierung bzw. der verwendeten Hilfsstoffe (z. B. Konservierungsmittel) bestehen könnten, welche z. B. injektionsassoziierte Rötung oder Brennen an der Einstichstelle zur Folge haben könnten. Dies müsse gegenüber Patientinnen und Patienten adressiert werden, da andernfalls der Therapieerfolg aufgrund fehlender Adhärenz unmittelbar gefährdet werde. Es wird auch angeführt, dass unklar sei wie sich ein mehrfacher Wechsel des Arzneimittels auswirke.

Eine Stellungnehmerin merkt an, dass eine Übertragung der Regelung von Arzneimitteln im generischen Markt gemäß § 129 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 9 Abs. 3 lit. d) des Rahmenvertrags – wonach Arzneimittel mit gleicher oder austauschbarer Darreichungsform austauschbar seien – auf parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln nicht möglich sei ohne die Anwendungssicherheit für den Patienten maßgeblich zu gefährden.

Es wird zudem eingewendet, dass für die therapeutische Vergleichbarkeit neben dem Zulassungsstatus noch weitere medizinisch-therapeutische Gesichtspunkte sowie zusätzliche Informationen mit Hinblick auf Darreichungsform, Applikationsweg und Anwendungsart zu berücksichtigen seien.

Die Regelung zur notwendigen Übereinstimmung der zugelassenen Applikationsarten zwischen verordnetem und zu verarbeitendem Fertigarzneimittel wird begrüßt.

Eine Stellungnehmerin legt die Regelung derart aus, dass lediglich der Zulassungsstatus der Arzneimittel mit verschiedenen Applikationsarten, jedoch nicht die therapeutische Vergleichbarkeit berücksichtigt werde wie dies bei den Hinweisen in Tabelle 2 der Anlage VII Teil A zur AM-RL, wonach wirkstoffgleiche Arzneimittel mit anderen oder zusätzlichen zugelassenen Applikationsarten nicht für einen Austausch durch Apotheken vorgesehen wären, der Fall sei.

Für Wirkstoffe mit Arzneimitteln mit identischen Handelsnamen aber Zulassung jeweils zur intravenösen oder zur subkutanen Applikation wird davon ausgegangen, dass ein Originalarzneimittel, das nur zur intravenösen Applikation zugelassen sei, im Falle einer Verabreichung zur Therapieinduktion nicht durch Apotheken ersetzt werden dürfe, wenn die nachfolgende Erhaltungstherapie subkutan erfolgen solle und nur das Originalarzneimittel zur subkutanen Applikation zugelassen sei; dadurch würde das Originalarzneimittel ungerechtfertigt bevorzugt.

Gemäß Regelungsauftrag nach § 129 Absatz 1a Sätze 5 und 6 (neu) SGB V soll der G-BA zunächst Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten durch Apotheken geben. 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. Den Regelungsauftrag setzt der G-BA in Analogisierung des § 129 SGB V für den Bereich der parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln um, differenziert dabei jedoch 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. 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, hält der G-BA diese Vorgabe für eine Ersetzung durch Apotheken für verzichtbar.

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 Vordergrund. 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 ApBetrO durch Rücksprache mit dem Arzt oder der Ärztin eine Klärung herbeizuführen. Zu den Bedenken bezüglich multipler Wechsel siehe auch Bewertung der Einwände zu den Absätzen 2 und 3.

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 [7] (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“ [15] 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.

Abweichend zu den Regelungen des § 40b, nach denen lediglich ein Vergleich der zugelassenen Applikationsarten zwischen dem konkret verordneten und einem potentiell austauschbaren Fertigarzneimittel zu erfolgen hat, werden in Tabelle 2 der Anlage VII Teil A zur AM-RL wirkstoffbezogene Hinweise zu einer Gruppe austauschbarer Darreichungsformen sämtlicher, marktverfügbarer Arzneimittel aufgenommen. Eine entsprechend restriktive Regelung, wirkstoffgleiche Arzneimittel mit anderen oder zusätzlichen zugelassenen Applikationsarten nicht für einen Austausch durch Apotheken vorzusehen, ist im Rahmen der Regelungen des § 40b also nicht notwendig und sachlich nicht gerechtfertigt.

Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind darüber hinaus grundsätzlich durch Apotheken 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) [15] – 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. Zum Ausschluss der Ersetzung bei ärztlicher Verordnung siehe auch Bewertung der Einwände unter 3.1.5. 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 5. Siehe auch Bewertung der Einwände zum Absatz 5.

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.

Mit den Einwänden hat der G-BA sich in Teilen bereits in den Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a und dem Beschluss vom 19. November 2021 zur Erstfassung der Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) zur AM-RL befasst; es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in den Zusammenfassenden Dokumentationen zu den entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/> und <https://www.g-ba.de/beschluesse/5132/>).

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

Hexal

Ebenso wird aufgeführt, dass Ärzte das Recht haben in medizinisch begründeten Einzelfällen den Austausch per „aut-idem“-Kreuz auszuschließen. Da die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA liegen, kann die Problematik nicht gelöst werden. Es gibt allerdings KV-Regionen, in denen maximale „aut-idem“-Quoten in den Arzneimittelvereinbarungen festgesetzt sind. Auch wenn der G-BA annimmt, dass diese ohne Beanstandung bleiben, ist eine regelkonforme Anwendung der Prüfungssystematik durch die GKV in der Breite der Möglichkeiten anzunehmen.

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (Medice)

Über § 73 Absatz 5 Satz 2 SGB V hat der Arzt grundsätzlich die Option, 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.

Einige KVen (z. B. Bremen [25], Rheinland-Pfalz [26]) limitieren im Rahmen Ihrer regionalen Vereinbarungen zur Wirtschaftlichkeitsprüfung das Setzen eines „aut idem“-Kreuzes. Die Einhaltung dieser „aut idem“-Quoten wird rein quantitativ analysiert und kann z. B. in Rheinland-Pfalz dazu beitragen, dass sich der Arzt im Vorfeld von einer Wirtschaftlichkeitsprüfung befreit. Selbst wenn Prüfverfahren wie vom G-BA in den Tragenden Gründen geschildert im Ergebnis nicht in einem Regress münden, weil der Arzt die gesetzten „aut idem“-Kreuze medizinisch-therapeutisch begründen kann, so ist doch ein erheblicher Mehraufwand zu erwarten, der entsprechende Kosten verursacht.

BAH

In den Tragenden Gründen zu dem vorliegenden Beschlussvorschlag wird ausgeführt, dass der G-BA grundsätzlich davon ausgeht, die mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzten „aut idem“-Kreuze blieben im Ergebnis ohne Beanstandung. Dabei wird verkannt, dass die sogenannte Aut-idem-Quote neben der Biosimilar-Quote oder der Generika-Quote in vielen Arzneimittel- und Zielvereinbarungen [26] ein Verordnungssteuerungsinstrument ist,

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

26 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

das rein quantitativ ausgerichtet ist. Der Vertragsarzt ist dahingehend informiert, dass ihn das Nicht-Setzen eines Aut-idem-Kreuzes von der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106b SGB V ausnehmen wird, sofern er die o. g. Ziele erreicht bzw. eingehalten hat.

BPI

Hinsichtlich der Möglichkeit des Substitutionsausschlusses durch den Arzt wird in den Tragenden Gründen ausgeführt, dass 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 stellt. Dies wird nachdrücklich unterstützt. Wenngleich die mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzten „aut idem“-Kreuze im Ergebnis bei einer Wirtschaftlichkeitsprüfung ohne Beanstandung bleiben werden, bedeutet jedoch bereits die Einleitung einer Wirtschaftlichkeitsprüfung eine zusätzliche Belastung für die Ärztin/den Arzt, die er möglichst vermeiden wird.

AkdÄ

[...] Mit dem neuen § 40b Absatz 1 soll klargestellt werden, dass die Verpflichtung zur Ersetzung biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel durch Apotheken nur bei Verordnungen über parenterale Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten gilt, es sei denn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin hat die Ersetzung durch Apotheken ausgeschlossen.

Die AkdÄ spricht sich hierbei für Position B1 + B2 [*Anm. des G-BA: gemeint ist Position B2 „im Wesentlichen gleich“*] aus, nach der Satz 1 und 2 nicht gelten, soweit der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Ersetzung des Fertigarzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel ausgeschlossen hat.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen

Ein Austausch soll nur [...] erfolgen, [...] soweit der behandelnde Arzt nicht die Ersetzung des Fertigarzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches (Position B2 wird zugestimmt) ausgeschlossen hat.

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

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird die Frage gestellt, wie die Ärztin oder der Arzt bei Verordnung von Zubereitungen die Therapie mit einem bestimmten Präparat unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit – wenn Rabattvereinbarungen nicht bestehen und auch der Listenpreis nicht ausschlaggebend sei – sicherstellen könne. Dazu wird ausgeführt, dass die konkreten, in der Hilfstaxe festgelegten Abschläge auf die unterschiedlichen Arzneimittel eines Wirkstoffs öffentlich zugänglich seien und damit bei der Verordnung berücksichtigt werden könnten.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden begrüßen, dass in der Regelung explizit die Möglichkeit des ärztlichen Ausschlusses der Ersetzung durch Apotheken durch Setzen des sog. „aut idem“-Kreuzes aufgenommen wird. Eine Stellungnehmerin sieht dies vor dem Hintergrund der bestehenden Regelungen nach § 73 Absatz 5 Satz 2 SGB V sowie nach § 40 Absatz 3 und § 40a Absatz 5 AM-RL wiederum als entbehrlich an.

Es wird darauf hingewiesen, dass die regionalen Wirtschaftlichkeits- oder Prüfvereinbarungen den Arzt oder die Ärztin zu einer sparsamen Nutzung der Ausschlussmöglichkeit anhielten.

Die allgemeinen Vorgaben zur Wirtschaftlichkeit, insbesondere die Auswahl eines preisgünstigen Arzneimittels durch Apotheken, 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.

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.

Unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation kann ein Ausschluss 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. 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. Der G-BA hat grundsätzlich davon auszugehen, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben. Zur Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V wird an die Vertragspartner verwiesen; diese liegt nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA.

3.1.6 Sprachliche und terminologische Klarstellungen

Biogen

Der neu zu schaffende § 40b (2) der AM-RL greift auf § 129 (5c) SGB V und § 130a (8a) SGB V zurück und nimmt im Wege der Verweisung Bezug auf die beiden Absätze. Durch die Verweisung werden die in Bezug genommenen Absätze zu einem konstitutiven Bestandteil der neuen Regelung im § 40b der AM-RL. Um eine hohe sprachliche und terminologische Konsistenz zwischen AM-RL § 40b, SGB V §§ 129, 130a, RahmenV § 19 und dem Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen („Hilfstaxe“), Anlage 3 zu gewährleisten, empfehlen wir sowohl in der Überschrift des § 40b AM-RL nach den Worten „bei parenteralen Zubereitungen“ die Worte „aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie“ zu ergänzen als auch im neu zu schaffenden Absatz 1 des § 40b AM-RL nach den Worten „parenterale Zubereitung aus Fertigarzneimitteln“ die Worte „in der Onkologie“ zu ergänzen.

Den Begriff „parenterale Zubereitungen“ fassen wir gemäß der Definition des Arzneibuchs nach § 55 AMG so auf, dass er sich auf die parenterale systemische Therapie bezieht. Die rahmenvertragliche Regelung im Bundesapothekenrahmenvertrag sieht nach § 19 Satz 1 – richtigerweise – eine Ersetzung des Fertigarzneimittels in parenteralen Zubereitungen nur für die Fälle des Rabattvertrages i. S. d. § 130a Abs. 8a SGB V vor und dann nur nach Maßgabe der Hilfstaxe. Aus unserer Sicht sind somit nur die onkologischen Zubereitungen betroffen.

Der vorliegende Beschluss berücksichtigt keine unterschiedlichen Risikoklassen bei der Herstellung mit Beispielen von Parenteralia. So fällt beispielsweise die Herstellung aus sterilen Fertigarzneimitteln mit bekannter Kompatibilität bei hoher Patientenvulnerabilität (z. B. Onkologie), unmittelbar vor der Anwendung und Applikation intravasal in die Risikoklasse „Mittel“, wohingegen CMR-, TPN-Zubereitungen und besondere Applikationsformen wie z. B. intrathekal, peridural und intravitreal in die Risikoklasse „Hoch“ fallen [27]. Hier bedarf es im Beschluss einer genauen Definition des Begriffs „parenteral“ unter den Gesichtspunkten lokale versus systemische Therapie, Applikationsform und Risikoklasse.

Hexal

Nachdem der G-BA der gesetzlichen Anforderung einer wirkstoffbezogenen Definition der Austauschbarkeit nach § 129 Abs. 1 Satz 12 nicht nachgekommen ist, ergibt sich im Folgenden für den Beschlussentwurf ein unklarer Geltungsbereich.

Der vorliegende Beschlussentwurf beschränkt sich nach den Vorgaben gemäß § 129 Abs. 1a Satz 6 SGB V auf „parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten“.

Grundsätzlich mangelt es dem vorliegenden Entwurf an der bereits verfassungsrechtlich gebotenen Bestimmtheit. So wird durch die Regelung nicht abgegrenzt, wie sich der Begriff der parenteralen Zubereitung etwa zur Frage der Rekonstitution oder Gebrauchsfertigmachung verhält. Allein scheint mit Blick auf die vom Gesetzgeber verwendete Begrifflichkeit der „parenteralen Zubereitung“ und die gesetzliche Intention in der Eröffnung des neuen G-BA Mandats im GKV-Finanzstabilisierungsgesetz klar, dass subkutane Formulierungen, die als Fertigarzneimittel in Form von gebrauchsfertigen Injektionslösungen vertrieben werden, nicht Bestandteil des Beschlussentwurfs sein können.

Schließlich impliziert der exklusive Verweis auf den Vorrang von Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8a SGB V durch den G-BA selbst eine bereichsspezifische Begrenzung auf die Onkologie, ohne dass dies im Regelungstext in der erforderlichen Bestimmtheit zum Ausdruck kommt.

Die selektive Betrachtung von parenteralen Zubereitungen in Kombination mit den im Entwurf ausschließlich referenzierten Verträgen nach § 130a Abs. 8a SGB V, die explizit nur in der Onkologie gelten, birgt zudem ein nicht unerhebliches therapeutisches Risiko.

Medikamente wie z. B. Rituximab sind sowohl in onkologischen als auch in nicht-onkologischen Indikationen zugelassen. Das bedeutet, dass Rituximab in den onkologischen Indikationen vom Apotheker ausgetauscht werden dürfte, während der aktuelle Entwurf einen Austausch für die nicht-onkologischen Indikationen nicht vorsieht. Da der Apotheker auf dem Rezept bzw. der Rezeptur keine Information zum Indikationsgebiet hat und es in den onkologischen als auch nicht-onkologischen Indikationen z. T. identische Dosierungen gibt, ist es ihm nicht möglich einen laut Beschlussentwurf ordnungsgemäßen Austausch vorzunehmen.

[...] Der Geltungsbereich des Beschlussentwurfs im Hinblick auf die Definition einer parenteralen Anwendung zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung ist unklar definiert und verhindert eine zweifelsfreie Umsetzung im Sinne des Gesetzgebers.

ADKA

Es bleibt unklar, um welche parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln es sich konkret handelt. Ebenso wird die Austauschbarkeit unzureichend definiert.

27 Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten: Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG), <https://www.zlg.de/arzneimittel/service/dokumente>

Eine Klarstellung ist zur Rechtsverbindlichkeit zwangsläufig. Die Austauschbarkeit muss für jedes Biosimilar getrennt bewertet werden, da die Immunogenität sowohl von arzneimittelbezogenen als auch patientenbezogenen Faktoren abhängt.

Pro Generika

Als Parenteralia werden Arzneimittel bezeichnet, die unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes appliziert werden. Es handelt nach der Definition des Europäischen Arzneibuches um sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind.

Eine über diese sehr allgemeine Definition hinausgehende Differenzierung von Parenteralia wird im vorliegenden Beschlusssentwurf jedoch nicht vorgenommen. So werden insbesondere unterschiedlichen Risikoklassen bei der Herstellung von Parenteralia nicht differenziert behandelt.

So kann die Herstellung aus sterilen Fertigarzneimitteln bei bekannter Kompatibilität in die Risikoklasse „Niedrig“ führen, wenn die Herstellung unmittelbar vor der Anwendung und die Applikation ausschließlich i. m., s. c. oder i. v. als Injektion oder Kurzzeitinfusion erfolgt.

Bei hoher Patientenvulnerabilität (z. B. in der Onkologie), unmittelbar vor der Anwendung und intravasaler Applikation gilt die Risikoklasse „Mittel“, wohingegen CMR-Zubereitungen (cancerogen mutagen reprotoxic) oder TPN-Zubereitungen (total parenteral nutrition) sowie besondere Applikationsformen wie z. B. intrathekal, peridural und intravitreal in die Risikoklasse „Hoch“ fallen [28].

Hier bedarf es im Beschluss einer genauen Definition des Begriffs „parenteral“ unter Berücksichtigung der Gesichtspunkte lokale versus systemische Therapie, Applikationsform und Risikoklasse.

vfa

Nach der aktuellen Rechtsgrundlage bestehen Unklarheiten bzgl. der Austauschpflicht für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, die als parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren Anwendung bei Patient:innen gedacht sind, aber auch direkt durch den Patienten angewendet werden können. Dies kann in bestimmten Fällen nach einer stationären Einstellungsphase und nach Maßgabe der behandelnden Ärzt:innen erfolgen. Jedoch stehen nicht zwingend für die Biosimilars dieselben Applikationsformen zur Verfügung wie beim Referenzarzneimittel. Um deshalb negative Auswirkungen auf Therapieansprechen und Compliance als Folge einer automatischen Substitution ohne Kenntnis der behandelnden Ärzt:innen während dieser kritischen Phase zu vermeiden, sollte im vorliegenden Änderungsentwurf die Definition der ersetzbaren Biopharmazeutika wie folgt konkretisiert werden: „biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur *ausschließlichen* unmittelbaren ärztlichen Anwendung“.

VZA

Wie oben ausgeführt, können die herstellenden Apotheken seitens des G-BA nicht zur Substitution verpflichtet, sondern nur berechtigt werden.

Im Rahmen des Wirtschaftlichkeitsgebotes haben die Apotheken dann einen insgesamt wirtschaftlichen Weg – unter Berücksichtigung der schon vorhandenen Anbrüche – einzuschlagen. Die Konkretisierung dessen erfolgt in der Anlage 3 zur Hilfstaxe.

28 Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten: Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AG AAT): Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG)

Der Wortlaut des Beschlusssentwurfs spiegelt zudem noch nicht den begrenzten Regelungsauftrag hinsichtlich der Substituierbarkeit von Referenzarzneimitteln wider.

§ 40b Abs. 1 Satz 1 könnte rechtskonform lauten:

„(1) Die Apotheken sind bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Referenzarzneimittel an Versicherte zur Ersetzung durch ein im Wesentlichen gleiches, preisgünstiges verfügbares Arzneimittel berechtigt, wenn es sich um eine parenterale Zubereitung aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten handelt.“

Bewertung:

Ein Stellungnehmer wendet ein, dass bei parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln grundsätzlich eine Ersetzungsberechtigung, jedoch keine -verpflichtung für Apotheken bestünde, die durch Anlage 3 zur Hilfstaxe konkretisiert werde. Dies müsse – wie auch der Umfang der Substituierbarkeit in Bezug auf die Zulassungszusammenhänge – im Wortlaut in Absatz 1 Satz 1 entsprechend angepasst werden. Dazu siehe Bewertung der Einwände zu den Absätzen 2 und 3.

Des Weiteren wird vorgebracht, dass – insbesondere mangels wirkstoffbezogener Regelung – unklar sei, ob sich die Regelungen in § 40b insbesondere durch die Referenzierung auf die Vereinbarungen nach § 130a Abs. 8a SGB V, die eine bereichsspezifische Begrenzung auf die Onkologie vorsähen, auf die Wirkstoffe im Anwendungsbereich der Onkologie beschränkten. Apotheken könnten in diesem Fall bei Verordnungen über Wirkstoffe mit Zulassungen für onkologische und nicht-onkologische Indikationen mangels Information einen Austausch nicht zweifelsfrei vornehmen.

Es wird vorgeschlagen sowohl in der Überschrift nach den Worten „bei parenteralen Zubereitungen“ die Worte „aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie“ als auch in Absatz 1 nach den Worten „parenterale Zubereitung aus Fertigarzneimitteln“ die Worte „in der Onkologie“ zu ergänzen. Dem Vorschlag wird nicht gefolgt, da gemäß Wortlaut des § 129 Absatz 1a Satz 6 (neu) SGB V durch den G-BA Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten gegeben werden sollen. Der G-BA überträgt die in § 129 SGB V angelegte Systematik, die eine Berücksichtigung der Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8a SGB V sowie nach § 129 Absatz 5 SGB V vorsieht, auf den Bereich der Biologika und setzt diese in seinen Regelungen in § 40b für den Bereich der parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in Analogisierung des § 129 SGB V um.

Gemäß § 129 Absatz 1 Satz 4 SGB V ist die „Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel [...] bei Fertigarzneimitteln vorzunehmen, die für in Apotheken hergestellte parenterale Zubereitungen verwendet werden, wenn für das wirkstoffgleiche Arzneimittel eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a mit Wirkung für die Krankenkasse besteht und sofern in Verträgen nach Absatz 5 nichts anderes vereinbart ist“. Im Weiteren regelt § 40b Absatz 2 Satz 2 den Austausch von Fertigarzneimitteln durch Apotheken, für die keine entsprechende Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V besteht; dieser erfolgt 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). Siehe ergänzend Bewertung der Einwände zum Absatz 2 sowie zum weiteren Einwand 3.6.2.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung z. B. nach einer stationären Einstellungsphase oder nach Maßgabe der behandelnden Ärztinnen oder Ärzte auch direkt durch die Patienten angewendet werden könnten. Weiche dann durch eine Ersetzung ohne

Kenntnis der behandelnden Ärztinnen oder Ärzte die Applikationsform ab, könne sich dies negativ auf Therapieansprechen und Compliance auswirken. Es wird deshalb vorgeschlagen, im Beschlusstext „zur ausschließlichen unmittelbaren ärztlichen Anwendung“ zu ergänzen.

Außerdem wird in Stellungnahmen eingewendet, dass die Regelung mangels Abgrenzung des Begriffs „parenterale Zubereitung“ – z. B. im Verhältnis zur Rekonstitution oder Gebrauchsfertigmachung – nicht der verfassungsrechtlich gebotenen Bestimmtheit entspreche. Gemäß gesetzlicher Intention kommt ein Stellungnehmer zur Einschätzung, dass subkutane Formulierungen, die als Fertigarzneimittel in Form von gebrauchsfertigen Injektionslösungen vertrieben werden, nicht umfasst wären. Weitere Stellungnehmer kommen anhand der Definition des Arzneibuchs und der Regelung im Bundesapothekenrahmenvertrag zur Überzeugung, dass ausschließlich onkologische Zubereitungen umfasst seien bzw. es sich um sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind, handle.

Des Weiteren wird gefordert, dass der Begriff „parenteral“ unter Berücksichtigung der Gesichtspunkte lokale versus systemische Therapie, Applikationsform und Risikoklasse („Niedrig“: ausschließlich i. m.-, s. c.- oder i. v.-Applikation als Injektion oder Kurzzeitinfusion; „Mittel“: intravasale Applikation bei hoher Patientenvulnerabilität (z. B. in der Onkologie); „Hoch“: besondere Applikationsformen wie z. B. intrathekal, peridural und intravitreal sowie CMR- oder TPN-Zubereitungen) zu definieren sei.

Den Einwänden wird nicht gefolgt, da gemäß Wortlaut des § 129 Absatz 1a Satz 6 (neu) SGB V durch den G-BA Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten gegeben werden sollen.

Die Regelungen des § 40b setzen insofern eine ärztliche Anwendung der parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln voraus; eine Anwendung direkt durch Patienten ist grundsätzlich nicht Gegenstand des Regelungsauftrags und in § 40b dementsprechend nicht zu konkretisieren.

Darüber hinaus ist auch die Auslegung des Begriffes „parenterale Zubereitung“ nicht Gegenstand des Regelungsauftrags und durch den G-BA nicht zu konkretisieren.

Siehe ergänzend Bewertung zu Einwand 3.6.2.

3.2 Einwände zum Absatz 2

3.2.1 Unterstützung von Position A + B1

AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich der Position A + B1 an.

Es wird geregelt, dass entweder ein nach § 130a SGB V rabattiertes Arzneimittel angewendet 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 [2]. 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 sein als das verordnete.

Mit dieser Regelung wird für biotechnologisch hergestellte biologische Fertigarzneimittel, die als parenterale Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung vorgesehen sind, eine automatische Substitution für Biologika und Biosimilars nach dem Vorbild der Generika eingeführt werden.

Die AkdÄ weist deshalb 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.

In Position B2 wird jedoch ausgeführt, dass der mehrfache Therapiewechsel bisher nicht gut untersucht sei. Dem muss entgegengehalten werden, dass der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar mittlerweile gut untersucht worden ist. Studien haben diesbezüglich keine Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit inkl. Immunogenität erbracht [29,30,31,32,33]. Auch wenn solche Studien bezüglich des mehrfachen Therapiewechsels zwischen einzelnen Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel tatsächlich nicht bekannt sind, so muss darauf hingewiesen werden, dass eine solche Umstellung in der Versorgungsrealität durchaus vorkommen. Dass der multiple Wechsel aufgrund von Immunogenität der Arzneimittel einen frühzeitigen Wirkverlust der Therapie bedingt, wie in Position B2 ausgeführt wird, ist nicht belegt. Biologische Arzneimittel weisen eine chargenspezifische, inhärente Mikrovariabilität aufgrund biotechnologischer Herstellungsprozesse auf. 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. Auch kleine Änderungen des Herstellungsprozesses können bei Biologika 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 [34]. Diese Änderungen können als eine Art „Umstellungen“ betrachtet werden und erbringen somit zusätzliche Evidenz dafür, dass auch mehrfache Umstellungen i. d. R. unproblematisch ablaufen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird auf Nachfrage zum EMA Statement zur Interchangeability [35] ergänzt, dass es als Bestätigung an die nationalen Behörden verstanden werde, dass mehrfache Wechsel zwischen Referenzarzneimitteln und Biosimilars kein Problem darstellen würden. Zum jetzigen Zeitpunkt gäbe es zumindest keine Studien, die der Annahme widersprächen, dass der Switch möglich sei, ohne dass Wirksamkeit oder Sicherheit kompromittiert würden.

29 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.

30 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.

31 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.

32 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.

33 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.

34 Vezer B. et al. (2016): Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin*; 32: 829-834.

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

3.2.2 Unterstützung von Position B2

AMGEN

Amgen unterstützt den in Position B2 formulierten Regelungsvorschlag.

Eine ggf. ohne Wissen des/der behandelnden Arztes/Ärztin erfolgende, wiederkehrende Substitution von unterschiedlichen Biologika sollte unterbleiben.

BPI

Eine Substitution soll gemäß den allgemein geltenden Wirtschaftlichkeitsgrundsätzen folgen. Dabei besteht sowohl im Rabattvertragsmarkt als auch außerhalb eine Dynamik, die einen Mehrfachwechsel der Präparate mit sich bringen würde. Dies ist jedoch angesichts des besonders sensiblen Gesundheitszustandes der hier betroffenen Patienten zu vermeiden (ein Großteil der parenteralen Zubereitungen aus biopharmazeutischen Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung wird in der Krebstherapie eingesetzt). Daher wird die Position B2 unterstützt, wonach die Möglichkeit einer Ersetzung bei jeder einzelnen Therapiegabe mit der Folge eines multiplen Wechsels unbedingt vermieden werden sollte. Hier stellt sich allerdings die Frage, wie dies praktisch umgesetzt werden kann. Vor allem wären hierzu weitere Regelungen erforderlich, die vorrangig nicht vom G-BA, sondern im Apothekenrahmenvertrag nach § 129 SGB V zu treffen wären.

DGHO, gemeinsam mit BNHO

Wir unterstützen die Position B1 + B2:

Hauptargument unsererseits ist die variable „Konfektionierung“ der verschiedenen Präparate. Ein häufiger und rascher Wechsel der Präparate birgt ein erhöhtes Risiko von Fehlern bei Zubereitung und Applikation.

Auf Nachfrage zur näheren Erläuterung wird in der mündlichen Anhörung ergänzt, dass auf den Zubereitungen teilweise nur der Handelsname und nicht der Wirkstoffname angegeben sei und dies bei häufigem Wechsel zu Problemen führen könne, insbesondere wenn das Personal mit dem neuen Präparat nicht vertraut sei.

DGOP, identisch mit SN der DKG

In Bezug auf die Patienten- und Arzneimitteltherapie-Sicherheit und die fehlende Evidenz muss eine unkontrollierte Mehrfach-Umstellung auf verschiedene Biosimilars während der Behandlung vermieden werden. Die Regelung darüber muss in seiner Formulierung eindeutig sein. Selektivverträge, welche – wie in der Vergangenheit in der onkologischen Versorgung bereits gezeigt – die Versorgungssicherheit und die AMTS erheblich beschädigen, müssen unter allen Umständen vermieden werden (Position B2).

Aufgrund der bis jetzt fehlenden Evidenz zur Sicherheit des mehrfachen Austausches zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar, sowie unter Biosimilars desselben Referenzarzneimittels, ist eine eindeutige Regelung zu treffen, dass für die Therapie eines Patienten nur einmalig ein Austausch durch ein im Wesentlichen gleiches preisgünstiges Präparat stattzufinden hat. Dies ist auch unter dem Aspekt der Patienten- und Arzneimitteltherapie-Sicherheit zu betonen, da multiple Umstellungen die Rückverfolgbarkeit erschweren, sowie die Therapieadhärenz beeinträchtigen und das Risiko für einen Nocebo-Effektes erhöhen. Die Ersetzung kann ausschließlich durch Fertigarzneimittel vorgenommen werden, für die eine gemeinsame und einheitliche Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V besteht, um den Aufwand in den Apotheken auf ein akzeptables Maß zu begrenzen und somit Irritationen und Verwechslungen zu Lasten der Patientensicherheit zu vermeiden. Ebenso ist nur durch gemeinsame und einheitliche Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8a SGB V zu vermeiden, dass große Mengen an Verwürfen zu Lasten der Kostenträger anfallen.

In der mündlichen Anhörung wird von der DKG ergänzt, dass Absprachen zwischen Arzt und Apotheker zur Auswahl der zu verwendenden Arzneimittel getroffen würden; zum einen im

Interesse einer wirtschaftlichen Verordnung und zum anderen zur Förderung der Praktikabilität und Übersichtlichkeit bei der Herstellung durch Reduktion der Arzneimittelzahl auf ein notwendiges Mindestmaß.

3.2.3 Weitere Einwände

Biogen

Nach einer Implementierung eines neu zu formulierenden Absatzes 1 unter Verwendung der Position B2 ist Absatz 2 folgerichtig und in der vorliegenden Form – ebenfalls unter Verwendung der Position B2 – grundsätzlich nicht zu beanstanden. Allerdings scheint dieser Absatz wenig praxistauglich, denn es ist zwar grundsätzlich zu begrüßen, wenn nicht an jedem Therapietermin substituiert wird, als Konsequenz ergibt sich jedoch die Frage, welche Häufigkeit noch akzeptabel erscheint.

Hexal

Eine Austauschverpflichtung für in Apotheken hergestellte parenterale Zubereitungen besteht nach § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V allerdings ausschließlich dann, wenn für ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ein Rabattvertrag nach § 130a Abs. 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse vereinbart ist und in Verträgen nach § 129 Abs. 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist. Für den Fall, dass keine Vereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V vorliegt, ist demnach keine Austauschverpflichtung vorhanden.

[...] Mit Blick auf die vom Entwurf betroffenen parenteralen Zubereitungen steht die geplante Neuregelung zudem im offenen Widerspruch zu § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V. Eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Fertigarzneimittel ist hier nur dann möglich, wenn für dieses Arzneimittel eine entsprechende selektivvertragliche Vereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V besteht. Auf eben diesen Satz 4 referenziert auch die Regelung zu den biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V. Ohne einen solchen Rabattvertrag kommt ein Austausch nicht in Frage.

Der G-BA selbst scheint hier eine Regelungslücke zu sehen, da er in seiner Stellungnahme zur öffentlichen Anhörung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages zum Gesetzentwurf des GKV-Finanzstabilisierungsgesetz Klärung bezüglich der Austauschbarkeit ohne eine Vereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V fordert. Dieser gewünschten Gesetzesänderung ist im kürzlich in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz allerdings nicht nachgekommen worden.

Der gesetzlichen Vorgabe nach § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V wird der vorliegende Entwurf nicht gerecht. Erneut überschreitet der G-BA seine Kompetenzen, indem er in § 40b Abs. 2 Satz 2 AM-RL vorschlägt, einen Austausch explizit auch ohne Vorliegen eines Rabattvertrages und nach Maßgabe der „Hilfstaxe“ zu ermöglichen. Dies widerspricht dem ausdrücklichen Regelungswillen des Gesetzgebers [36].

Grundsätzlich ist in Frage zu stellen, ob die Regelungen zum Austausch nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V überhaupt auf Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen übertragen werden können. Die den Krankenkassen entstehenden Kosten sind hier nämlich bereichsspezifisch durch Anlage 3 der „Hilfstaxe“ geregelt. Die „Hilfstaxe“ beruht auf der spezialgesetzlichen Vorgabe des § 129 Abs. 5c SGB V und regelt explizite Vorgaben für die Preisbildung und Abrechnung von nicht patentgeschützten biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen. Die in Anlage 3 der Hilfstaxe niedergelegten Bestimmungen in Bezug auf Biosimilars nach Punkt 2.7 sind dem Konzept eines Austausches jedoch nicht zugänglich, da die Abrechnung nicht an den Preis des konkret in der Zubereitung verwendeten Fertigarzneimittels anknüpft, sondern auf den günstigsten Apothekeneinkaufspreis (AEP) pro

mg, ml oder internationaler Einheit des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers für Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff. So errechnet sich z. B. der Preis für eine Zubereitung bei einer Rixathon® Hexal-Verordnung auf Basis des AEP pro mg der Packung „RIXATHON 500 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung“ (N1), unabhängig davon, welche konkrete Packung für die Herstellung verwendet wird. Zusätzlich werden die in der Hilfstaxe definierten Herstellerabschläge für den jeweiligen Wirkstoff berechnet, auf die wir auch in Abschnitt 1.4.1 weiter eingehen.

In diesem Sinne stellt die „Hilfstaxe“ eine Preisbildungssystematik losgelöst von den offiziellen Packungspreisen der tatsächlich abgegebenen Fertigarzneimittel dar und bietet keine Vorgaben zur Austauschbarkeit z. B. im Rahmen einer definierten Abgaberangfolge analog den Regelungen für generische Arzneimittel im Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V.

Dies unterscheidet sich fundamental von den Abrechnungsregeln im generischen Markt, bei dem sich die für die Krankenkassen relevanten Kosten unmittelbar nach dem konkret durch die Apotheke abgegebenen Fertigarzneimittel errechnen. Dies ist aber nach Maßgabe der Hilfstaxe gerade nicht relevant. De facto würden die Regelungen in § 40b AM-RL mit Blick auf biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in parenteralen Zubereitungen also ins Leere laufen oder im offenen Widerspruch zu den spezialgesetzlichen – in der Hilfstaxe konkretisierten – Bestimmungen für solche Arzneimittel stehen.

In der mündlichen Anhörung wird ausgeführt, dass die hohen Abschläge der Hilfstaxe ausschließlich bei biosimilaren Produkten gelten würden, für Erstanbieterpräparate dagegen zumeist nicht. Unter ökonomischen Gesichtspunkten wäre ein Austausch von Referenzarzneimittel zum Biosimilar entsprechend auch im Bereich der Zubereitungen zielführender als zwischen verschiedenen Biosimilars, die gemäß Hilfstaxe bereits hohe Einsparungen lieferten.

Medice

Der G-BA hat seinen gesetzlichen Auftrag nach § 129 Absatz 1a SGB V zu erfüllen, in dem er spätestens bis zum 16. August 2023 Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken gibt, und zwar zunächst zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten. Der gesetzliche Auftrag bezieht sich also lediglich darauf, dass der G-BA regelt, welche Biologika gegeneinander austauschbar sind – analog zu den auf dem Hinweisen in Anlage VII, Teil A und B.

Es stellt aus unserer Sicht eine Überschreitung seiner Regelungskompetenz dar, wenn über Absatz 2 des Beschlusstextes definiert wird, in welche Richtung durch Apotheken auszutauschen ist, also was in der jeweiligen Austauschsituation die wirtschaftlichste Alternative darstellt. Das wird definiert durch § 129 Absatz 1 SGB V bzw. durch die Rahmenvertragspartner nach § 129 Absatz 2 in ihrem gemeinsamen Rahmenvertrag konkretisiert.

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. 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht. Danach soll der 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. Die Abschläge unserer Biosimilars betragen beispielsweise von Rituximab 58,5 %, Trastuzumab 67,5 % und Bevacizumab 58,5 % vom

Apothekeneinkaufspreis (AEP) [82]. Die Abschläge der Originatoren liegen dagegen lediglich bei Rituximab 4,2 %, Trastuzumab 1 % und Bevacizumab 1 % vom AEP [1]. Aufgrund der großen Unterschiede der in der Hilfstaxe geregelten Abschläge lässt sich daher keine regelhafte Aussage dazu treffen, dass jedes Arzneimittel mit Rabattvertrag als preisgünstig angesehen werden kann. Die bestehenden Differenzen 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.

Aus diesem Grund ist auch in dem geltenden Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V gegenwärtig bei Vorliegen einer Rabattvereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V keine pauschale Austauschverpflichtung von parenteralen Zubereitungen vorgesehen. In § 19 des Rahmenvertrags wird vielmehr angeordnet, dass die Pflicht zur Ersetzung nur „nach Maßgabe der Regelungen des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 AMPPreisV)“ besteht. Es kommt hinzu, dass selbst bei Bestehen einer Rabattvereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V nach dieser Vorschrift ein Austausch nur nach Maßgabe der Hilfstaxe vorgesehen ist.

[...] Soweit in dem vorgeschlagenen § 40b Abs. 1 (neu) vorgesehen ist, dass die Apotheken bei Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel zur Ersetzung durch ein Arzneimittel „verpflichtet“ sind, wenn es sich um eine parenterale Zubereitung zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung handelt, ist dies nicht gesetzeskonform und daher anzupassen.

Der Regelungsauftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss bezieht sich allein auf die für die Austauschverpflichtung relevante Vorfrage, ob ein biotechnologisch hergestelltes Fertigarzneimittel gegen ein anderes Referenzarzneimittel auf Apothekenebene medizinisch-pharmazeutisch austauschbar ist. Dies ist im Sinne eines Positivliste vorab festzustellen (siehe oben). Ob dagegen ein vom Gemeinsamen Bundesausschuss als austauschbar befundenes Arzneimittel tatsächlich durch die Apotheken auszutauschen ist und eine entsprechende Austauschpflicht besteht, richtet sich gemäß § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V allein nach den Vorschriften des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1, Sätze 2-7 SGB V. Danach sind die Apotheken allein nach Maßgabe des Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V zum Austausch verpflichtet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat daher allein die Kompetenz, produktbezogen über die medizinisch-pharmazeutische Austauschbarkeit zu befinden, nicht jedoch zu regeln, in welchen Fällen die Apotheken tatsächlich eine Pflicht zum Austausch trifft. Dies ist vielmehr alleinige Sache der Rahmenvertragspartner nach § 129 Abs. 2 SGB V in Verbindung mit den Vorschriften des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1, Sätze 2-7 SGB V.

Zu beachten ist: In dem geltenden Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V wird gegenwärtig eine Austauschverpflichtung bei Fertigarzneimitteln in parenteralen Zubereitungen allein bei Bestehen einer Rabattvereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V vorgesehen. Anders

ausgedrückt: In denjenigen Fällen, in denen ein solche Rabattvereinbarung nicht existiert, gibt es keinerlei Austauschverpflichtung der Apotheken. So heißt es wörtlich in § 19 des Rahmenvertrags:

„Bei der Herstellung von parenteralen Zubereitungen sind die Apotheken zur Ersetzung eines Fertigarzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht, nach Maßgabe der Regelungen des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 AMPreisV) – Hilfstaxe – verpflichtet.“

Es kommt hinzu, dass selbst bei Bestehen einer Rabattvereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V nach dieser Vorschrift ein Austausch nur nach Maßgabe der Hilfstaxe vorgesehen ist.

Viatrix Healthcare GmbH (Viatrix)

[...] Ursprünglich erfasste die Austauschregelung in § 129 Abs. 1 Satz 1 SGB V nicht die Fertigarzneimittel, die in Apotheken zur Herstellung parenteraler Zubereitungen verwendet werden. Dies ergab sich schon daraus, dass die hergestellte Zubereitung als Rezepturarztmittel ein aliud gegenüber dem (weiterverarbeiteten) Fertigarzneimittel darstellt und nur die Zubereitung im Rechtssinne abgegeben wird. Deshalb begründete erst die Einfügung des § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V eine Ersetzungsbefugnis des Apothekers für Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen. Dies wird auch in der Begründung zum AMVSG deutlich, da es dort ausdrücklich hieß, dass die Austauschregelung auf die Fertigarzneimittel in Zubereitungen „ausgeweitet“ wird [36].

Zugleich hat der Gesetzgeber durch das AMVSG der Ausweitung der Austauschregelung Grenzen gesetzt, da sie nur für Fertigarzneimittel gilt, die für in Apotheke hergestellte parenterale Zubereitungen verwendet werden, wenn für das wirkstoffgleiche Arzneimittel eine Vereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkassen besteht und sofern in den Arzneilieferverträgen im Sinne des § 129 Abs. 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist.

Durch das AMVSG ist mit § 130a Abs. 8a SGB V ein Sondertypus eines Rabattvertrages für Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln, die in Apotheken hergestellt werden, geschaffen worden. Wesentliches Ziel war es, dass für diese Arzneimittel nur kassenartübergreifende Vereinbarungen abgeschlossen werden können [36]. Nur auf solche Rabattvertragsarzneimittel ist daher die gesetzliche Austauschregelung beschränkt [36]. Demzufolge ist ein Austausch der Fertigarzneimittel in parenteralen Apothekenzubereitungen nur für solche Fälle möglich, in denen für das Arzneimittel mit der konkreten Krankenkasse ein Rabattvertrag gerade im Sinne des § 130a Abs. 8a SGB V besteht. Diesen kassenartübergreifenden Rabattvertrag hat der Gesetzgeber als erforderlich angesehen, um das Wirtschaftlichkeitsgebot auch im Hinblick auf Verwürfe ausreichend berücksichtigen zu können [36].

Nichts anderes gilt für solche parenteralen Zubereitungen, in denen biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Art. 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EG Anwendung finden.

Hätte der Gesetzgeber für diese eine Austauschverpflichtung auch ohne Bestehen eines Rabattvertrages im Sinne des § 130a Abs. 8a SGB V vorsehen wollen, dann hätte er dies ausdrücklich regeln müssen. Aus der Priorisierung in § 129 Abs. 1a Satz 6 SGB V kann sich dies jedenfalls nicht ergeben, weil diese Vorschrift nicht die Substitution regelt, sondern nur eine Ermächtigungsgrundlage für die Austauschhinweise des G-BA beinhaltet. Auch in den Gesetzesmaterialien gibt es keinerlei Hinweis darauf, dass durch § 129 Abs. 1a Satz 6 SGB V der Umfang der zulässigen Substitution in § 129 Abs. 1a Satz 4 SGB V erweitert werden sollte. [...]

a) In der Praxis hätte die Anwendung der vorgeschlagenen Regelung wirtschaftlich eine faktische mehrfache Rabattierung der Arzneimittel zur Folge, einerseits durch die Verträge

nach § 130a Abs. 8a SGB V, andererseits durch die in der Anlage 3 zur Hilfstaxe geregelten Abschläge.

Nach § 40b Abs. 2 Satz 1 AMR soll vorrangig ein Arzneimittel abgegeben werden, für das ein Rabattvertrag nach § 130a Absatz 8a SGB V besteht. Für die Bestimmung der Abrechnungspreise von biologischen Parenteralia werden allerdings aktuell in der Anlage 3 zur Hilfstaxe Preisabschläge von bis zu 70 % vom Apothekeneinkaufspreis vereinbart. Diese Preisabschläge werden – wie mögliche Rabatte bei den Verträgen nach § 130a Abs. 8a SGB V – vollständig durch die pharmazeutischen Unternehmen getragen.

Die Hilfstaxe ist eine Vereinbarung zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband, Verträge nach § 130a Abs. 8a SGB V werden zwischen den Krankenkassen und den pharmazeutischen Unternehmen geschlossen. Beide Verträge haben wirtschaftliche Folgen für die pharmazeutischen Unternehmen. Die pharmazeutischen Unternehmen haben aber nur Einfluss auf die Verträge nach § 130a Abs. 8a SGB V, und das auch nur in sehr geringem Maße, weil die Vertragskonditionen durch die Kassen vorgegeben werden. Im Grunde beschränkt sich der Einfluss der pharmazeutischen Unternehmen im Rahmen der Verträge nach § 130a Abs. 8a SGB V nur auf die Frage, ob man an einer Ausschreibung teilnimmt oder nicht.

Die Krankenkassen dagegen sind Vertragspartei sowohl in der Hilfstaxe als auch den Verträgen nach § 130a Abs. 8a SGB V. In dieser Vertragskonstellation nehmen die Krankenkassen eine dominierende Stellung ein, die unvorhersehbare wirtschaftliche Folgen für die pharmazeutischen Unternehmen haben kann. So kann ein Vertrag nach § 130a Abs. 8a SGB V für ein pharmazeutisches Unternehmen plötzlich unwirtschaftlich werden, weil der GKV-Spitzenverband nach Vertragsabschluss für den betroffenen Wirkstoff mit dem Deutschen Apothekerverband einen höheren Preisabschlag in der Hilfstaxe vereinbart hat.

§ 130a Abs. 8a Satz 2 SGB V sieht wiederum vor, dass die Rabattverträge von den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen gemeinsam und einheitlich geschlossen werden müssen. Diese Pflicht zum einheitlichen und gemeinsamen Vertragsschluss auf Verbandsebene wird in der Gesetzesbegründung damit erklärt, dass durch eine kassenartenübergreifende Vereinbarung das Wirtschaftlichkeitsgebot auch im Hinblick auf die bei Zubereitungen anfallenden Verwürfe berücksichtigt werden könne [36].

Genau dies ist wiederum bereits Regelungsgegenstand der Hilfstaxe, was wiederum zeigt, dass es auch aus diesem Grund keiner weiteren Regelung durch Abschluss von Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8a SGB V bedarf, sondern hiermit nur eine ökonomische Mehrbelastung entsteht, die nicht zu rechtfertigen ist.

b) Die gemeinsame Anwendung der Hilfstaxe und der Verträge nach § 130a Abs. 8a SGB V als Grundlage für einen Austausch auf Apothekenebene begegnet allerdings auch juristischen Vorbehalten.

Die in § 40b Abs. 2 Satz der AM-RL vorgesehene Regelung sieht eine Substitutionspflicht der Apotheke auch außerhalb eines bestehenden Rabattvertrages im Sinne des § 130a Abs. 8a SGB V vor.

In seinen Tragenden Gründen erläutert der G-BA diese Auffassung nicht näher. Die Position des G-BA, dass auch außerhalb von Rabattverträgen ein Austausch von Fertigarzneimitteln in parenteralen Zubereitungen möglich sein soll, widerspricht der oben dargestellten Gesetzeslage und wäre daher rechtswidrig.

Nach dem Wortlaut in § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V ist die Austauschverpflichtung an das Bestehen eines Rabattvertrages im Sinne des § 130a Abs. 8a SGB V geknüpft. Für eine weitergehende Substitutionsregelung fehlt somit die erforderliche gesetzliche Ermächtigungsgrundlage.

Auch die Priorisierungsregelung in § 129 Abs. 1a Satz 6 SGB V erweitert die Substitutionsbefugnis nicht. Vielmehr ermächtigt § 129 Abs. 1 SGB V den G-BA lediglich zum Erlass von Austauschhinweisen, nicht aber zu einer Regelung der Substitution. § 129 Abs. 1a SGB V stellt vielmehr ersichtlich nur eine Umsetzungsregelung der allgemeinen Austauschregelung in § 129 Abs. 1 SGB V dar. Der G-BA kann hier einzelne tatbestandliche Merkmale näher konkretisieren, nicht aber die Austauschregelung abweichend gestalten. Weder im Wortlaut noch in den Gesetzesmaterialien gibt es einen Anhaltspunkt für eine davon abweichende Auslegung. Auch wenn man den Sinn und Zweck des § 129 Abs. 1a Satz 6 SGB V in der Erschließung von Wirtschaftlichkeitsreserven durch vermehrte Abgabe von Biosimilars sieht, ist keine abweichende Auslegung geboten, weil die Wirtschaftlichkeit der Abrechnung von Apothekenzubereitungen schon jetzt spezialgesetzlich durch § 129 Abs. 5c SGB V gewährleistet wird.

Gegen eine ergänzende Auslegung spricht ferner, dass der Gesetzgeber schon durch das AMNOG vom 22.12.2010 die Voraussetzungen der Austauschverpflichtung des Apothekers präziser gefasst hatte, um Umgehungsmöglichkeiten bei der Substitutionspflicht zu verhindern [37]. Es kann also auch nicht von einer ausfüllungsbedürftigen lückenhaften gesetzlichen Ersetzungsregelung ausgegangen werden.

Der Wortlaut des § 129 Abs. 1a SGB V gibt dem G-BA auch keine Befugnis zur Regulierung der Austauschverpflichtung in § 129 Abs. 1 SGB V. Abweichendes ergibt sich weder aus den Gesetzesmaterialien noch aus Sinn und Zweck der Regelung.

Trotz der Regelung in § 40b Abs. 2 Satz 2 AM-RL kommt man daher zum Ergebnis, dass eine Substitution der Fertigarzneimittel in Zubereitungen – auch wenn diese biotechnologische Arzneimittel enthalten – nur möglich ist, wenn ein Rabattvertrag für dieses Fertigarzneimittel im Sinne des § 130a Abs. 8a SGB V vorliegt. Dies ist regelmäßig nicht der Fall.

Soweit der G-BA eine Austauschmöglichkeit auch ohne Rabattvertrag „unter Beachtung der Regelungen gemäß § 129 Abs. 5c SGB V“ sieht, ist ergänzend festzustellen, dass die Hilfstaxe keine Austauschverpflichtung des Apothekers vorsieht, sondern lediglich Abrechnungsregelungen vorgibt.

Ohne Rabattvertrag gemäß § 130a Abs. 8a SGB V entsteht somit weder eine Ersetzungsverpflichtung noch eine Ersetzungsbefugnis des Apothekers in Hinblick auf das Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen. Da die Befugnis zur Konkretisierung der Apothekensubstitution den Rahmenvertragspartnern i. S. d. § 129 Abs. 2 SGB V übertragen ist, kann der G BA hierfür keine eigene Regelungskompetenz beanspruchen.

Die vorgesehene Regelung in § 40b Abs. 2 Satz 2 AMR ist somit rechtswidrig.

c) Durch § 129 Abs. 5c SGB V in Verbindung mit der Hilfstaxe ein spezielles und effektives Wirtschaftlichkeitsinstrument, das unmittelbar über die Abrechnungspreise für die eingekauften Fertigarzneimittel wirkt. Dieses System orientiert sich an den tatsächlichen Einkaufspreisen und schöpft somit Rabatte, die in einer Handelskette gewährt werden, zugunsten der GKV ab. Anders als die Rabattverträge nach § 130a Abs. 8a SGB V, die nur landesweit gelten können, regelt die Hilfstaxe den Abrechnungspreis bundesweit. Außerhalb von Open-house-Rabattverträgen konzentriert ein Rabattvertrag die Versorgung auf den (oder bei Mehrfachvergaben auf die) Ausschreibungsgewinner. Die derzeitigen Erfahrungen zeigen, dass dies negative Auswirkungen auf die Versorgungssicherheit haben kann. Dieses Risiko vermindert das der Hilfstaxe zugrunde liegende Abrechnungssystem.

Die gesetzlichen Regelungsmodelle der Apothekensubstitution und der Hilfstaxenabrechnung sind im SGB V nicht miteinander harmonisiert. Dies bedeutet, dass ein Apotheker durch einen

bestehenden Rabattvertrag gezwungen sein kann, ein Arzneimittel auszuwählen, das er unter Anlegung der Abrechnungsbestimmungen der Hilfstaxe nicht kostendeckend abrechnen kann. Derjenige pharmazeutische Unternehmer, der einen Rabattvertrag abgeschlossen hat und dadurch die Auswahl seines Arzneimittels erzwingt, hat kein Interesse daran, seinen gelisteten Arzneimittelpreis abzusenken oder dem Apotheker Einkaufsvorteile einzuräumen, so dass der Apotheker das Präparat kostendeckend einkaufen kann. Der Rabattvertrag im Sinne des § 130a Abs. 8a SGB V wird somit ggf. zulasten der Apotheken abgeschlossen. In der Konsequenz wird dadurch unter Umständen ein vom pharmazeutischen Unternehmer zu gewährender Rabatt zumindest zum Teil zu einem durch die Apotheken finanzierten Rabatt. Dies widerspricht Sinn und Zweck des § 130a Abs. 8a SGB V, der von einem durch den pharmazeutischen Unternehmer gewährten und nicht von einem durch Apotheken refinanzierten Rabatt ausgeht.

Die Vertragspartner der Hilfstaxe haben diesen Regelungskonflikt berücksichtigt. Nach der Ziffer 5 des Teils 2 der Anlage 3 zur Hilfstaxe gilt, dass sich der Abrechnungspreis ohne Berücksichtigung eines Abschlags ergibt, wenn keiner der Rabattvertragspartner den Wirkstoff zum Abrechnungspreis an die Apotheke abgibt. Diese Regelung ist allerdings als Ausnahmebestimmung geschaffen, so dass die abrechnende Apotheke die Beweislast hierfür trägt. Wie die Apotheke dieser Beweislast mit Aussicht auf Erfolg nachkommen kann, wenn die Abrechnung nachträglich retaxiert wird, ist allerdings nicht näher geregelt. Der bloße Verweis auf den ApU in der Lauer-Taxe wird nicht genügen, da die Arzneimittelpreisbindung für die Fertigarzneimittel in Zubereitungen gerade nicht gilt, sondern vielmehr Einkaufsvorteile für diese Arzneimittelgruppe typisch sind. Besondere Beweisprobleme liegen nahe, wenn andere Apotheken das Rabattvertragsmittel zum Abrechnungspreis einkaufen können oder zumindest nicht die Hilfstaxen-Ausnahmeregelung in Anspruch nehmen. Da der Abrechnungspreis durch die Hilfstaxe als untergesetzlicher Rechtsnorm normativ festgelegt ist, wird es für die Apotheke nicht einfach sein, sich gegen diese normative Bindungswirkung durchzusetzen, zumal der untergesetzliche Normgeber das Recht zur Typisierung hat, also nicht dem Prinzip der Einzelfallgerechtigkeit verpflichtet ist.

Somit sind Verträge nach § 130a Abs. 8a und die Hilfstaxe im Rahmen der geplanten Substitution sowohl aus wirtschaftlicher als auch aus juristischer Sicht keine geeigneten Preisregulierungsinstrumente für eine gemeinsame Anwendung. Eine für alle Seiten wirtschaftliche, aber vor allem auch gesicherte Versorgung mit biologischen Parenteralia wäre in Frage gestellt. Die Hilfstaxe hat sich als alleiniges Instrument zur Erschließung von Wirtschaftlichkeitsreserven bei parenteralen Zubereitungen bewährt.

d) Systematisch wird deutlich, dass mehrfache Regelungswidersprüche vorhanden sind, die erkennbar durch den G-BA nicht aufgelöst werden können. So existieren die Spezialregelung für Parenteralia zur onkologischen Anwendung in § 130 Abs. 8a SGB V, die für alle Parenteralia anzuwendende Anlage 3 der Hilfstaxe und der Regelungsrahmen des § 129 SGB V, der die verschiedenen Austauschoptionen abbildet. Insofern ist der Gesetzgeber aufgefordert, hier vor einer Entscheidung des G-BA eine konsistente Rechtsgrundlage für eine entsprechende Austauschregelung zu schaffen.

ABDA, AMK

Problematisch erachten wir, dass die Regelungen in Absatz 1 und in Absatz 2 Satz 2 eine Austauschverpflichtung für preisgünstige Arzneimittel vorsehen. Hiernach soll außerhalb des Rabattmarktes (für den die Austauschpflicht kraft gesetzlicher Vorgabe greift) die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel gemäß den Bestimmungen des § 129 Absatz 5c SGB V erfolgen. Diese Regelungen des Richtlinienentwurfs fügen sich nicht in das bestehende System ein, welches der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband e. V. auf der Grundlage von § 129 Absatz 5c SGB V im Rahmen des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe nach den §§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) gefunden haben. Hiernach findet keine Ersetzung des

verordneten durch ein preisgünstiges Arzneimittel statt. Es ist vielmehr im Rahmen der Preisberechnung wirkstoffbezogen nur der günstigste Apothekeneinkaufspreis bei patentgeschützten Arzneimitteln und der zweitgünstigste Apothekeneinkaufspreis bei nicht patentgeschützten Arzneimitteln in Ansatz zu bringen. Ferner werden wirkstoffbezogene Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis festgelegt. Die Apotheke wird durch diese preislichen Regelungen zu einem wirtschaftlichen Verhalten angehalten, da sie anderenfalls die Differenz zwischen dem von ihr gezahlten Einkaufspreis und dem nach Hilfstaxe maßgeblichen Einkaufspreis selber tragen müsste.

Um die bewährte Systematik nicht durcheinander zu bringen, ist daher anzuraten, in Absatz 1 das Wort „preisgünstiges“ sowie in Absatz 2 den Satz 3 [*Anm. des G-BA: gemeint ist Satz 2*] zu streichen.

Wir teilen weiterhin die Bedenken (Position B2), wonach der mehrfache Therapiewechsel von im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln bisher nicht hinreichend untersucht ist und dass durch multiple Wechsel die Immunogenität von Substanzen und damit der frühzeitige Wirkverlust der Therapie forciert werden kann. Die Verabreichung wechselnder im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel in parenteralen Zubereitungen bei jeder einzelnen Therapiegabe, ist zu vermeiden.

Gleichwohl wir diese Bedenken teilen und mehrfache, rabattvertragsgesteuerte Therapiewechsel, v. a. im Sinne der Therapieadhärenz, zu vermeiden sind, liegen dem Apotheker oder der Apothekerin keinerlei valide Informationen zur Verifizierung eines mehrfachen Therapiewechsels vor. Hierzu bedarf es eines rechtssicheren Rahmens, der den Informationsaustausch notwendiger patientenindividueller Aspekte, einschließlich der Medikationshistorie, zwischen verordnendem Arzt und abgebender Apotheke garantiert.

ADKA

In Bezug auf die Patienten- und Arzneimitteltherapie-Sicherheit und die fehlende Evidenz muss eine unkontrollierte Mehrfach-Umstellung auf verschiedene Biosimilars während der Behandlung vermieden werden. Die Regelung darüber muss in seiner Formulierung eindeutig sein. Selektivverträge, welche – wie in der Vergangenheit in der onkologischen Versorgung bereits gezeigt – die Versorgungssicherheit und die AMTS erheblich beschädigen, müssen unter allen Umständen vermieden werden.

Es ist eine eindeutige Regelung zu treffen, dass für die Therapie eines Patienten nur einmalig ein Austausch durch ein im Wesentlichen gleiches preisgünstiges Präparat stattzufinden hat. Im Spagat zwischen der Verpflichtung zur automatischen Substitution und der Vermeidung von Mehrfach-Switchs wird es für die Apotheken zu einem erheblichen Dokumentations- und Prüfaufwand kommen. Die Bearbeitung von Regressforderungen der Kostenträger wird einen unzumutbaren Aufwand für die Apotheken darstellen. Auch gilt es unbedingt zu vermeiden, dass durch die automatische Substitution große Mengen an Verwürfen zu Lasten von Apotheken und Kostenträgern anfallen.

BAH

Unabhängig davon, dass mit einem Verweis auf die Onkologievereinbarungen (§ 130a Absatz 8a SGB V) und der Vereinbarungen der Apothekerverbände mit den Krankenkassen auf Landesebene (§ 129 Absatz 5 SGB V) zwei unterschiedliche Rechtskreise angesprochen werden (Pharmazeutische Unternehmer – Krankenkassen, Apothekerverbände – Krankenkassen) bleibt die Intention dieses Absatzes in Bezug auf den Geltungsbereich des Beschlusses unverständlich. Unklar ist, ob hier nur Wirkstoffe im Anwendungsbereich der Onkologie für parenterale Zubereitungen geregelt werden sollen. Zudem lässt der Absatz den Bezug zu Verträgen nach § 130a Absatz 8 SGB V (Rabattvereinbarungen) für Fertigarzneimittel vermissen.

Allerdings sorgen die Doppelregulierung – Biosimilarquote auf der einen und Substitutionsverpflichtung auf der anderen Seite – für eine Intransparenz, die zur Gefährdung der Arzneimitteltherapiesicherheit und damit des Patienten führen.

In Bezug auf Position B2 ist eine durchgängige Dokumentationspflicht der für die Zubereitung verwendeten Fertigarzneimittel in der Apotheke (bereits gegeben durch die Vorgaben aus der Apothekenbetriebsordnung) und eine Dokumentation bei dem verordnenden Vertragsarzt Voraussetzung. Dies erfordert eine Informationspflicht durch die herstellende Apotheke an den Verordner sowie eine Dokumentationspflicht beim versorgenden bzw. anwendenden Vertragsarzt. Die praktischen Voraussetzungen (z. B. IT-Anbindung, elektronische Patientenakte) sind allerdings noch nicht gegeben.

BDOC

Auch hier halten wir mit obiger Begründung die Ergänzung der Besonderen Versorgungsverträge nach § 140a SGB V für sachgerecht [...].

Pro Generika

Gemäß § 129 Abs. 1 S. 4 SGB V entsteht für Apotheken eine Austauschverpflichtung nur für wirkstoffgleiche Arzneimittel, für die eine Rabattvereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V besteht, sofern in den Arzneimittellieferverträgen nach § 129 Abs. 5 SGB V nichts anders vereinbart ist.

Diese Regelung gilt durch den Verweis in § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V auch für die Ersetzung der biotechnologischen Referenzarzneimittel und ihrer Biosimilars. Besteht kein Rabattvertrag i. S. d. § 130a Abs. 8a SGB V kann eine Substitution von Fertigarzneimitteln in parenteralen Zubereitungen nicht stattfinden.

Im vorliegenden Beschlussentwurf ist in § 40b Abs. 2 Satz 2 AMR die Regelung vorgesehen, dass beim Fehlen eines Rabattvertrages die Apotheke unter Berücksichtigung der Hilfstaxe gemäß § 129 Abs. 5c SGB V eine Ersetzung vorzunehmen hat. Laut § 129 Abs. 1 S. 5 SGB V ist indes bei Fehlen eines Rabattvertrages die Ersetzung durch ein preisgünstigeres Arzneimittel nach Maßgabe des Rahmenvertrages vorzunehmen. Diese Regelung gilt gemäß § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V auch für Ersetzung der biotechnologischen Referenzarzneimittel und ihrer Biosimilars. Ohne Rabattvertrag gemäß § 130a Abs. 8a SGB V entsteht somit weder eine Ersetzungsverpflichtung noch eine Ersetzungsbefugnis des Apothekers in Hinblick auf das Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen.

Da ein Rabattvertrag gemäß § 130a Abs. 8a SGB V allein für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie geschlossen werden kann, ist für nicht-onkologische Parenteralia die Ersetzungsbefugnis des Apothekers auf die Regelungen des Rahmenvertrages begrenzt.

Da die Befugnis zur Konkretisierung der Apothekensubstitution den Rahmenvertragspartnern i. S. d. § 129 Abs. 2 SGB V übertragen ist, kann der G-BA hierfür keine eigene Regelungskompetenz beanspruchen. Die vorgesehene Regelung in § 40b Abs. 2 Satz 2 AMR ist somit unzulässig.

Zu Recht verweist die Position 2 darauf, dass sicherzustellen ist, die mehrfache Substitution biologisch hergestellter Arzneimittel zu unterbinden. Begründet wird diese Position mit der völlig ungenügenden Evidenzlage zur multiplen Substitution und bislang ungeklärten Risiken, wie eine möglicherweise erhöhte Immunogenität.

Ein womöglich nicht beabsichtigter Wechsel innerhalb eines einzelnen Therapiezyklus kann auch aus Unterschieden hinsichtlich zugelassener Darreichungsformen resultieren. So ist beispielsweise Rituximab sowohl als intravenöse auch als subkutane Darreichungsform zugelassen. Der subkutanen Anwendung muss jedoch zwingend eine intravenöse Induktionstherapie vorausgehen: *„Vor Beginn der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera müssen alle Patienten zuvor immer eine vollständige Dosis*

von MabThera als intravenöse Infusion unter Anwendung der intravenösen Darreichungsform von MabThera erhalten“ [21]. Da lediglich für die intravenöse, nicht aber für die subkutane Darreichungsform Biosimilars existieren, könnte sich eine Austauschverpflichtung für die Induktionstherapie ergeben, während in der Erhaltungstherapie kein Austausch möglich ist. Dies würde zu einem erzwungenen Produktwechsel innerhalb eines Therapieregimes führen, zu dessen Unbedenklichkeit keinerlei Evidenz existiert.

Im Rahmen der Bewertung von Interventionen durch die Selbstverwaltung sind die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin (EbM) konsentierter Standard. Die seit vielen Jahren vom G-BA praktizierte Anwendung der internationalen Standards der EbM wurde stets mit dem Schutz der Patienten vor potenzieller Schädlichkeit bzw. mangelnder Wirksamkeit einer Intervention verargumentiert. Der Stellenwert dieses Prinzips wird auch daran deutlich, dass der G-BA sich in seiner Verfahrensordnung selbst dazu verpflichtet hat, „den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin“ zu ermitteln. Es liegen keine erkennbaren Gründe dafür vor, von diesen Grundsätzen bei der Entscheidung zur Substituierbarkeit von biologisch hergestellten Arzneimitteln abzuweichen. Vielmehr sind bei der Überprüfung der potenziellen Schädlichkeit einer geplanten Maßnahme grundsätzlich die gleichen strengen Anforderungen zu stellen, die z. B. im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden.

vfa

Die in diesem Absatz angedachten Regelungen zur Definition einer preisgünstigen parenteralen Zubereitung aus biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren Anwendung durch die Ärzt:innen nehmen Bezug auf § 129 Absatz 5c und § 130a Absatz 8a SGB V, welche für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in onkologischen Indikationen gelten. Aus Sicht des vfa muss der G-BA deshalb klarstellen, dass sich die im vorliegenden Änderungsentwurf vorgesehene automatische Substitution ebenfalls nur auf Arzneimittel in der Onkologie bezieht.

Erschwerend kommt hinzu, dass die direkte Ermittlung des „preisgünstigen“ Arzneimittels durch die Apotheke auf Basis des Listenpreises (auch unter Rabattvertrag nach § 130a Absatz 8 und 8a SGB V) nicht möglich ist. Dies liegt daran, dass Fertigarzneimittel zur parenteralen Zubereitung nicht der Arzneimittelpreisbindung gemäß § 1 Abs. 3 Nr. 8 Arzneimittelpreisverordnung unterliegen. Stattdessen legt Anlage 3 der Hilfstaxe die Berücksichtigung spezieller Aspekte bei der individuellen Herstellung von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln fest, zu denen bestimmte Abschläge für die eingesetzten Fertigarzneimittel zählen. Für die Apotheken ist es aufgrund der großen Unterschiede der in der Hilfstaxe geregelten Abschläge nicht ersichtlich, ob etwa das Rabattvertrags-Arzneimittel auch wirklich das preisgünstigere und damit wirtschaftlichste Arzneimittel ist.

[...] Das Kriterium zur Preisgünstigkeit sollte deshalb so formuliert werden, dass dieses eindeutig für die Apotheken ersichtlich ist.

VZA

Legt der G-BA seinem Auftrag aus § 129 Abs. 1 Satz 12, Abs. 1a Sätze 5 und 6 SGB V folgend Referenzarzneimittel und dazu austauschbare Biosimilars fest, so hat die herstellende Apotheke ein Recht, jedoch keine Pflicht zur Substitution unter der Werkbank.

Eine Pflicht zur Substitution trifft die herstellende Apotheke aus guten Gründen nur, wenn es einheitliche und gemeinsame Rabattverträge durch die Krankenkassen nach § 130a Abs. 8a SGB V gibt.

Das ergibt sich aus gesetzlicher Festlegung:

§ 129 Abs. 1 Satz 4 gibt für Biologika, die in parenteralen Zubereitungen verarbeitet werden, vor, dass nur dann, wenn gesetzliche Krankenkassen einen einheitlichen und gemeinsamen

Rabattvertrag nach § 130a Abs. 8a SGB V geschlossen haben, eine Pflicht zur Ersetzung für die Apotheken besteht. § 129 Abs. 1 S. 12 SGB V nimmt ausdrücklich auf § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V als lex specialis-Regelung für die parenteralen Zubereitungen Bezug. [...]

Diese gesetzliche Konzeption hat drei maßgebliche Gründe:

a) Zur Wahrung der Arzneimitteltherapiesicherheit soll die herstellende Apotheke jedwedes Substitutionsgeschehen unter der Werkbank möglichst vermeiden. Unterschiedliche Konzentrationen und Füllmengen der einzusetzenden Vials verschiedener Hersteller führten nicht nur zu komplexen, nicht machbaren Beschaffungs-, sondern auch zu komplizierten Rechenoperationen und in der Folge zu schwerwiegenden Therapiefehlern. Dass zu vermeiden, muss oberste Prämisse sein.

b) Der Anlage 3 zur Hilfstaxe liegt daher der Grundsatz der Nichtsubstitution unter der Werkbank zu Grunde: Abschläge als Regelung nach § 129 Abs. 5c Satz 1 SGB V je Referenzarzneimittel und Biosimilar werden zwischen dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und dem Deutschen Apothekerverband (DAV) verhandelt, so dass den Krankenkassen dennoch dauerhaft Preisvorteile in Form von apothekenseitig zu gewährenden Abschlägen beim Einsatz von Biosimilar zufließen. Zuletzt sind enorm hohe Abschläge auf die Listenpreise für Biosimilars von 58,5 % bzw. 67,5 % festgelegt worden.

D. h., um die Frage der Wirtschaftlichkeit des Einsatzes von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln haben sich gemäß dem ausdrücklichen Auftrag aus § 129 Abs. 5c Satz 1 SGB V der GKV-SV und der DAV zu kümmern. Es ist nicht Aufgabe des G-BA, in das Regelungsgefüge der Anlage 3 zur Hilfstaxe einzugreifen.

c) Aus Gründen der Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebotes werden nicht nur Abschläge fortlaufend verhandelt. Der Gesetzgeber hat vielmehr auch entschieden, dass es möglichst keine nicht aufbrauchbaren Anbrüche von Biologika-Vials geben soll, um die von den Krankenkassen zu tragenden Verwürfe dieser per se aufwendig herzustellenden Arzneimittel so gering wie möglich zu halten.

Das Instrument des Rabattvertrages kann seitens der Krankenkassen deshalb nur gewählt werden, wenn sie gemeinsam und einheitlich vorgehen (§ 130a Abs. 8a Sätze 2 und 3 SGB V). [...] Zurückkommend auf § 129 Abs. 1 S. 4 SGB V beinhaltet das dort verwendete Wort „wenn“ demnach auch eine gesetzgeberische Entscheidung dafür, den herstellenden Apotheken nur im Falle von einheitlich und gemeinsam von den Kostenträgern geschlossenen Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8a SGB V eine Pflicht zum Einsatz von Biologika bestimmter Hersteller unter der Werkbank aufzuerlegen. Gibt es solche Rabattverträge nicht, bleiben die herstellenden Apotheken unter Beachtung der Regelungen in der Anlage 3 zur Hilfstaxe frei, ein bestimmtes Biosimilar über alle Krankenkassen hinweg nach eigener Wahl einzusetzen.

Die in parenteralen Zubereitungen verwendeten Biologika unterfallen im Übrigen auch nicht den Regelungen des Rahmenvertrages nach § 129 Abs. 2 SGB V und dem dort geregelten Gebot, eines der vier günstigsten Fertigarzneimittel abzugeben.

Ein solches Gebot wäre schon rein praktisch [...] nicht umzusetzen, da Biologika-Anbrüche auch dann verwendet werden müssen, wenn sich der Preis eines Biosimilars ändert. Das ist alle 14 Tage möglich.

[...] In Absatz 2 Satz 1 soll geregelt werden, dass Rabattverträge nach § 130a Abs. 8a SGB V vorrangig zu berücksichtigen sind.

Dieser Regelung bedarf es nicht in § 40b AM-RL, da sich die Beachtungs- und damit Ersetzungspflicht schon aus dem Gesetz in § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V ergibt. Hinzu kommt, dass die Anlage 3 zur Hilfstaxe in ihrem Teil 2 Ziffer differenzierte Regelungen im Falle der Geltung von Rabattverträgen enthält.

Satz 2 sieht eine Ersetzungspflicht durch ein preisgünstiges Fertigarzneimittel unter Berücksichtigung der Bestimmungen nach § 129 Abs. 5c SGB V vor.

Auch dieses Satzes bedarf es nicht, da er letztlich nur auf die Anlage 3 zur Hilfstaxe verweist, die für die herstellenden Apotheken auch ohne gesonderte Geltungsanordnung des G-BA Geltung hat.

Die Position B2 will mit Satz 3 verhindern, dass „bei jedem Therapietermin ein Austausch des verordneten biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches preisgünstigeres Präparat in der Apotheke vorgenommen wird.“ Zur Begründung wird ausgeführt, dass der mehrfache Therapiewechsel bislang nicht gut untersucht sei. Es könne nicht einmal ausgeschlossen werden, dass die Immunogenität von Substanzen und damit der frühzeitige Wirkverlust der Therapie durch multiple Wechsel erhöht werde.

Hier ist einmal mehr darauf hinzuweisen, dass der Auftrag des G-BA keinesfalls auf einen mehrfachen Therapiewechsel überhaupt angelegt ist. Legt der G-BA auftragsgemäß die Referenzarzneimittel und darauf bezugnehmend zugelassene Biosimilars in verbindlicher Weise fest, kommt es schon nicht zu einem mehrfachen Therapiewechsel: Die Apotheke hat dann das Recht und im Falle von Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8a SGB V auch die Pflicht, das teurere Referenzarzneimittel durch ein preisgünstigeres Biosimilar auszutauschen. Mehrfache Therapiewechsel sind – hält man sich an den gesetzlichen Rahmen – keineswegs intendiert.

Die Begründung für den hier geforderten Satz 3 zeigt sehr eindrücklich die Gefahrenlage auf. Wirkverlust der Therapie (!) bedeutet in onkologischen und anderen schwerwiegenden Indikationen nichts Anderes als das frühzeitige Auftreten von Rezidiven und eine Lebensverkürzung für die Patienten.

So gut der Satz 3 in der Position B2 gemeint sein mag, er ist nicht erforderlich, wenn sich der G-BA an seinen klar formulierten Auftrag hält.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen

Aus gastroenterologischer Sicht sollte hier zusätzlich definiert werden, dass es sich hier bei der Regelung unter II. (2) nur um parenterale biopharmazeutische Fertigarzneimittel zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung alleine in der onkologischen Indikation handelt und dies nicht für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gilt.

[...] Verordnete rabattierte Biologika dürfen prinzipiell nicht auf Apothekeneben ausgetauscht werden können.

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

Ein häufiger Präparatewechsel, der zurecht durch die Position B2 als zu vermeiden beschrieben wird, kann durch die Beibehaltung der aktuellen Rahmenbedingungen ohne Austauschpflicht auf Apothekenebene ausgeschlossen werden. Die Position B2 zeigt, dass der Preisbildungsmechanismus aus der Hilfstaxe nicht zugrundegelegt wird. Nach Anlage 3 Teil 1 Abs. 2.4 der Hilfstaxe wäre bei entsprechender Formulierung in § 129 Absatz 1 SGB V nämlich nicht der Einzelpreis des Präparates ausschlaggebend, sondern der zweitgünstigste INN-Preis.

In der mündlichen Anhörung wird auf die Nachfrage, wie bislang Verwürfe bzw. die Anzahl der vorrätigen Arzneimittel im Alltag klein gehalten würden, ausgeführt, dass zwischen Arzt und Apotheker Absprachen zur Auswahl der zu verwendenden Arzneimittel getroffen würden, bei denen u. a. Zulassungsstatus, Stabilitätsdaten und der Preis eine Rolle spielten. So ließe sich zumeist die Anzahl der zu verwendenden Arzneimittel auf ein bis zwei Präparate pro Wirkstoffgruppe reduzieren.

Bewertung zu den Einwänden 3.2.1 bis 3.2.3:

Für einen Stellungnehmer bleibe die Intention dieses Absatzes in Bezug auf den Geltungsbereich des Beschlusses unverständlich. Für weitere Stellungnehmende bedürfe es der Sätze 1 und 2 grundsätzlich nicht, da sich die Beachtungs- und damit Ersetzungspflicht

schon aus dem Gesetz in § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V ergebe und die Anlage 3 zur Hilfstaxe auch ohne gesonderte Geltungsanordnung des G-BA für die herstellenden Apotheken Geltung habe. Der G-BA überträgt die in § 129 SGB V angelegte Systematik auf den Bereich der Biologika und setzt diese in Absatz 2 für den Bereich der parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in Analogisierung des § 129 SGB V um.

Für weitere Stellungnahme ist unklar, ob im Beschluss nur Wirkstoffe im Anwendungsbereich der Onkologie für parenterale Zubereitungen geregelt werden sollten, da Rabattverträge gemäß § 130a Abs. 8a SGB V allein für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie geschlossen werden könnten. Dazu siehe Bewertung zu Einwand 3.1.6.

Es wird dafür plädiert, das Kriterium zur Preisgünstigkeit so zu formulieren, dass es für Apotheken eindeutig sei. In diesem Zusammenhang wird auch vorgeschlagen in Absatz 1 das Wort „preisgünstiges“ sowie in Absatz 2 den Satz 2 zu streichen. Dazu siehe auch Bewertung zu Einwand 3.1.1.

Es wird konstatiert, dass die gesetzlichen Regelungsmodelle der Apothekensubstitution und der Hilfstaxenabrechnung im SGB V nicht miteinander harmonisiert wären. Dieser Regelungskonflikt werde bereits durch die Vertragspartner der Hilfstaxe dergestalt berücksichtigt, dass sich der Abrechnungspreis ohne Berücksichtigung eines Abschlags ergebe, wenn keiner der Rabattvertragspartner den Wirkstoff zum Abrechnungspreis an die Apotheke anböte.

Aus Sicht der Stellungnehmenden überschreitet der G-BA seine Kompetenzen, indem er in § 40b Abs. 2 AM-RL definiere, was die wirtschaftlichste Alternative darstelle, und einen Austausch explizit auch ohne Vorliegen eines Rabattvertrages und nach Maßgabe der Hilfstaxe fordere. Dies widerspreche dem Regelungswillen des Gesetzgebers lediglich analog zu den aut-idem-Hinweisen in Anlage VII zu regeln, welche Biologika gegeneinander austauschbar seien. Gemäß § 129 Abs. 1a SGB V – eine bloße Umsetzungsregelung – könne der G-BA nur einzelne tatbestandliche Merkmale näher konkretisieren, nicht aber die Austauschregelung abweichend gestalten. Zudem werden die Bedingungen der Apothekensubstitution bereits in § 129 Absatz 1 SGB V sowie im Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 durch die Vertragspartner konkretisiert.

Es wird ausgeführt, dass sich erst durch Einfügung des § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V eine Ersetzungsbefugnis des Apothekers auch für Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen begründete. Wesentliches Ziel des Gesetzgebers sei gewesen, dass für Zubereitungen nur kassenartübergreifende Vereinbarungen abgeschlossen werden könnten, um das Wirtschaftlichkeitsgebot auch im Hinblick auf Verwürfe ausreichend zu berücksichtigen.

Eine Austauschverpflichtung für in Apotheken hergestellte parenterale Zubereitungen bestünde nach § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V ausschließlich dann, wenn für ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ein Rabattvertrag nach § 130a Abs. 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse vorliege sowie in Verträgen nach § 129 Abs. 5 SGB V nichts anderes vereinbart sei.

Ohne Vereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V – § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V referenziere auch auf Satz 4 – komme ein Austausch somit nicht in Frage. Die herstellende Apotheke habe im Bereich der Zubereitungen ein Recht, jedoch keine Pflicht zur Substitution, wenn es keine einheitlichen und gemeinsamen Rabattverträge gebe. Es sei aus Sicht eines Stellungnehmers fraglich, ob die Regelungen zum Austausch nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V überhaupt auf Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen übertragen werden könnten, da die den Krankenkassen entstehenden Kosten bereichsspezifisch durch die Hilfstaxe geregelt würden.

Des Weiteren wird ausgeführt, dass die Hilfstaxe auf der spezialgesetzlichen Vorgabe des § 129 Abs. 5c SGB V beruhe und explizite Vorgaben für die Preisbildung und Abrechnung von (nicht) patentgeschützten biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen beinhalte. Der Zubereitungspreis errechne sich auf Basis des günstigsten Apothekeneinkaufspreises (AEP) pro mg, ml oder internationaler Einheit des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers für Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff, unabhängig davon, welche konkrete Packung für die Herstellung verwendet werde. Ergänzend würden die in der Hilfstaxe definierten Herstellerabschläge für den jeweiligen Wirkstoff berechnet. Abschläge würden dabei je Referenzarzneimittel und Biosimilar getrennt verhandelt.

Die Hilfstaxe stelle somit eine bundesweite Preisbildungssystematik losgelöst von den offiziellen Packungspreisen der tatsächlich abgegebenen Fertigarzneimittel – dafür an den tatsächlichen Einkaufspreisen orientiert – dar und treffe keine Vorgaben zur Austauschbarkeit gemäß einer definierten Abgaberangfolge analog den Regelungen für Fertigarzneimittel im Rahmenvertrag nach § 129 Abs. 2 SGB V. Es wird angemerkt, dass die in parenteralen Zubereitungen verwendeten Biologika im Übrigen auch nicht den Regelungen des Rahmenvertrages nach § 129 Abs. 2 SGB V unterfielen.

Es wird eingewendet, dass im geltenden Rahmenvertrag gegenwärtig bei Vorliegen einer Rabattvereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V keine pauschale Austauschverpflichtung von parenteralen Zubereitungen, sondern nur nach Maßgabe der Hilfstaxe vorgesehen sei. Ohne Rabattverträge nach § 130a Abs. 8a SGB V blieben die herstellenden Apotheken unter Beachtung der Regelungen in der Anlage 3 zur Hilfstaxe frei, ein bestimmtes Biosimilar über alle Krankenkassen hinweg nach eigener Wahl einzusetzen. Ein weiterer Stellungnehmer führt dagegen aus, dass ohne Rabattvertrag gemäß § 130a Abs. 8a SGB V die Ersetzung durch ein preisgünstigeres Arzneimittel nach Maßgabe des Rahmenvertrages vorzunehmen sei und dabei weder eine Ersetzungsverpflichtung noch eine Ersetzungsbefugnis der Apotheke in Hinblick auf das Fertigarzneimittel in parenteralen Zubereitungen bestünde.

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit sowie gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben. 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 Arzneimittel aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften ein eigener Regelungsrahmen zur Austauschbarkeit durch den G-BA festgelegt werden, der für die übrigen Arzneimittel nicht besteht. Ziel des GSAV ist aber gleichwohl eine wirtschaftliche Versorgung mit Biologika. Zum Gesetzesauftrag siehe auch Bewertung zu Einwand 3.6.2.

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. Gemäß § 129 Absatz 1 Satz 4 SGB V ist die „Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel [...] bei Fertigarzneimitteln vorzunehmen, die für in Apotheken hergestellte parenterale Zubereitungen verwendet werden, wenn für das wirkstoffgleiche Arzneimittel eine

Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a mit Wirkung für die Krankenkasse besteht und sofern in Verträgen nach Absatz 5 nichts anderes vereinbart ist“. Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der Versicherten besteht, sollen demnach 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 / im Wesentlichen gleicher 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.

Wie auch von einem Stellungnehmer dargestellt, ist bislang 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 Abschlüsse vereinbart werden (vgl. Anlage 3 Teil 2 Anhang 2 der Hilfstaxe).

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. 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.

Der von den Stellungnehmenden 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 [36]. 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, 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.

Krankenkassen sind ebenso wie die weiteren Systembeteiligten in der gesetzlichen Krankenversicherung an das Wirtschaftlichkeitsgebot gebunden, so dass die Annahme des G-BA, die Bestimmungen gemäß § 129 Absatz 5c SGB V realisieren diese Wirtschaftlichkeitsreserven in Bezug auf die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten, gesetzlich verankert und damit gerechtfertigt ist.

Eine Stellungnehmerin trägt vor, dass Rabattvereinbarungen nach § 130a Abs. 8a SGB V nur gemeinsam und einheitlich geschlossen werden dürften, bislang aber die allermeisten Vereinbarungen als „Open House“-Verträge nach § 130a Abs. 8 SGB V geschlossen würden, deren Rechtmäßigkeit in diesem Bereich generell angezweifelt werde. Einem anderen Stellungnehmer fehle dagegen im Beschluss der Bezug zu den Verträgen nach § 130a Absatz 8 SGB V.

Außerhalb von Open-house-Rabattverträgen konzentrierte ein Rabattvertrag die Versorgung auf den (oder bei Mehrfachvergaben auf die) Ausschreibungsgewinner mit möglichen negativen Auswirkungen auf die Versorgungssicherheit. Die Annahme, Wirtschaftlichkeit werde für parenterale Zubereitungen auch durch Rabattvereinbarungen hergestellt, sei angesichts bestehender Differenzen bei den Abschlägen zudem nicht haltbar.

Eine Doppelregulierung mittels Rabattverträge nach § 130a Abs. 8a SGB V und Hilfstaxe im Bereich der parenteralen Zubereitungen wird in einer weiteren Stellungnahme kritisch gesehen.

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 realisiert diese Wirtschaftlichkeitsreserven in Bezug auf die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten, gesetzlich verankert und damit gerechtfertigt ist. Auch bei den Vereinbarungen zum „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“ (sog. Hilfstaxe) und dessen verschiedenen Anlagen ist der G-BA nicht beteiligt.

Wenn eingewendet wird, dass 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.

Der G-BA überträgt in Absatz 2 die in § 129 SGB V angelegte Systematik, die eine Berücksichtigung der Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8a SGB V sowie nach § 129 Absatz 5 SGB V vorsieht, auf den Bereich der Biologika. Darüber hinaus sind auch in diesem Bereich die weiteren, von Gesetzes wegen vorgesehenen Instrumente zur Versorgungssteuerung zu berücksichtigen.

Es wird zudem geäußert, dass verordnete rabattierte Biologika prinzipiell nicht auf Apothekenebene ausgetauscht werden dürften. Zudem werden neben den Vereinbarungen nach § 130a Abs. 8a SGB V auch die Versorgungsverträge nach § 140a SGB V für wirtschaftlich erachtet. 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.

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.

Eine Stellungnehmerin befürwortet Position A + B1. Nach ihrem Verständnis werde durch die Regelung die Auswahl des biologischen Arzneimittels nach den im Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V vereinbarten Vorgaben zu den Abgabekriterien und zur Preisgünstigkeit von Arzneimitteln ausgerichtet. Es wird befürchtet, dass es ohne Bezugnahme bzw. Ergänzung der Anwendungsgebietsregelung zu Unklarheiten in Absatz 2 bezüglich der anzuwendenden Vorgaben komme.

Aus Sicht der Stellungnehmerin seien bei Therapiewechseln keine negativen Einflüsse auf Wirksamkeit und Sicherheit – wie unter Position B2 dargestellt – zu erwarten, da Studien [29,30,31,32,33] mit mehrfachen Therapiewechseln von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar keine Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit inklusive Immunogenität zeigten.

Die Stellungnehmerin weist auf die Mikrovariabilität zwischen einzelnen Chargen eines Arzneimittels hin und dass es nach Erstzulassung zahlreiche Änderungen am Herstellungsprozess eines Arzneimittels gebe und leitet daraus ab, dass „Umstellungen“ daher auch bei Beibehaltung des gleichen Arzneimittels erfolgten.

Position B2 wird von den Stellungnehmenden befürwortet, da gemäß den allgemein geltenden Wirtschaftlichkeitsgrundsätzen und im Rabattvertragsmarkt im Speziellen ein Mehrfachwechsel der Präparate zu erwarten wäre. Ein häufiger und rascher Wechsel der Präparate könne u. a. zu Irritationen aber auch zu Verwechslungen zu Lasten der Patientensicherheit führen und würde den Aufwand in Apotheken erhöhen. Die Vermeidung

großer Mengen an Verwürfen zu Lasten der Kostenträger könne nur durch gemeinsame und einheitliche Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8a SGB V erreicht werden.

Insofern müsse die Regelung in der Formulierung eindeutig sein; Selektivverträge seien zu vermeiden, um Versorgungs- und Arzneimitteltherapiesicherheit nicht zu gefährden.

Es wird angemerkt, dass mehrfache Wechsel die Rückverfolgbarkeit erschweren, die Therapieadhärenz beeinträchtigen und das Risiko für einen Nocebo-Effekt erhöhen und grundsätzlich noch Evidenz zur Sicherheit des mehrfachen Austausches fehle. Unterschiede hinsichtlich zugelassener Darreichungsformen könnten zu einem unbeabsichtigten Wechsel innerhalb eines einzelnen Therapiezyklus führen.

Für einen Stellungnehmer ist unklar, wie die Forderung der Position B2 praktisch umgesetzt werden könne, da der Apotheke keinerlei valide Informationen zur Verifizierung eines mehrfachen Therapiewechsels vorlägen und weitere Regelungen vorrangig im Apothekenrahmenvertrag erforderlich wären. Ein anderer Stellungnehmer hält zur Realisierung der Vorgaben in Position B2 eine durchgängige Dokumentationspflicht der verwendeten Fertigarzneimittel in der Apotheke (bereits gegeben durch die Vorgaben aus der Apothekenbetriebsordnung) sowie zugleich die Dokumentation bei dem oder der Behandelnden für erforderlich. Die technischen Voraussetzungen für eine derartige Informationsweiterleitung lägen jedoch noch nicht vor.

Eine Stellungnehmerin befürwortet zwar grundsätzlich Position B2 – sofern Absatz 1 unter Verwendung der Position B2 übernommen werde –, empfindet die Regelung aber vor dem Hintergrund fehlender Aussagen zur (noch) akzeptablen Häufigkeit der Wechsel als wenig praxistauglich. In einer Stellungnahme wird Satz 3 (Position B2) für entbehrlich gehalten, wenn der G-BA lediglich eine Austauschbarkeit von Referenzarzneimitteln zu Biosimilars ermöglichen würde.

Der Stellungnehmerin wird dahingehend zugestimmt, dass Studien zum Wechsel von Referenzarzneimitteln und Biologika vorliegen und in diesen Studien auch teilweise ein mehrfacher Wechsel untersucht wird. Aus den Studien ergeben sich keine Hinweise, die gegen einen mehrfachen Wechsel oder eine Rückumstellung sprechen.

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 es ohne Bezugnahme bzw. Ergänzung der Anwendungsgebietsregelung zu Unklarheiten in Absatz 2 bezüglich der anzuwendenden Vorgaben kommt, so ist dem entgegenzuhalten, dass grundsätzlich sämtliche Vorgaben des § 40b AM-RL bei der Ersetzung von biologischen Arzneimitteln durch Apotheken zu berücksichtigen und entsprechend einzuhalten sind. Eine zusätzliche Verortung des Kriteriums der Anwendungsgebiete an dieser Stelle füllt keine Regelungslücke; sie ist ohne zusätzlichen Regelungsgehalt und damit redundant. Zur Regelung bezüglich einer Übereinstimmung der Anwendungsgebiete siehe Bewertung der Einwände unter 3.1.1.

Zur Berücksichtigung von Produkteigenschaften und der therapeutischen Vergleichbarkeit siehe Bewertung zu Einwand 3.1.4.

3.3 Einwände zum Absatz 3

3.3.1 Unterstützung von Position A + B1

Biogen

Absatz 3 Satz 1 ist unter Verwendung von [...] Position A + B1 am Ende des Satzes nicht zu beanstanden.

AkdÄ

Bezüglich der weiteren Positionierung im Absatz 3 spricht sich die AkdÄ für die Position A + B1 aus.

Es wird hiermit geregelt, dass der Austausch 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.

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 klinischen Studien untersucht wurden. Die Forderung, Evidenz zu solchen Umstellungen in klinischen Studien zu generieren, ist allerdings aus klinischer Sicht unrealistisch. Es wird auf die Ausführungen zu Absatz 2 verwiesen. Zudem sprechen folgende Punkte dagegen, bei solchen Umstellungen negative Einflüsse auf Wirksamkeit und Sicherheit zu erwarten:

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.

Auch wenn die Forderung nach weiterer Evidenz zur Umstellung zwischen einzelnen wirkstoffgleichen Biosimilars aus Patientensicht möglicherweise nachvollziehbar ist, sollten damit keine wissenschaftlich unbegründeten Zweifel bzw. Bedenken ausgesprochen werden, die insbesondere Patienten verunsichern.

DGHO, gemeinsam mit BNHO

Wir favorisieren bei der zweiten Positionsgegenüberstellung Position A + B1.

Bewertung:

In den Stellungnahmen wird Position A + B1 und den darin vorgesehenen Austauschzusammenhängen zugestimmt. Eine Stellungnehmerin sieht die Forderung in Position B2 zur Generierung von Evidenz zu Umstellungen von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar zum selben Referenzarzneimittel in klinischen Studien zudem als nicht umsetzbar an. Aus Sicht der Stellungnehmerin seien bei solchen Umstellungen keine negativen Einflüsse auf Wirksamkeit und Sicherheit zu erwarten, da Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel weitestgehend vergleichbare biologische, chemische, pharmakologische, toxikologische und therapeutische Eigenschaften aufwiesen.

Insofern stützen die Stellungnahmen die Position, dass die Ersetzung wirkstoffgleicher, biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel nicht nur zwischen Referenzarzneimittel und den im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten

biologischen Arzneimitteln im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) – und auch umgekehrt, sofern preisgünstiger –, sondern auch zwischen Biosimilars untereinander erfolgen kann, 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 [35] 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 [16] 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. Die Möglichkeit der Apotheke von einer Ersetzung abzusehen ergibt sich dabei aus § 40b Absatz 5. Siehe auch Bewertung der Einwände zum Absatz 5.

Siehe auch Bewertung zu den weiteren Einwänden 3.1.5, 3.6.2 und 3.6.4.

3.3.2 Unterstützung von Position B2

AMGEN

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

Nach § 40b Abs. 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. Es wird die unter Abs. III referenzierte Anlage VIIa zur Austauschbarkeit suggeriert. Die Austauschbarkeit der Produkte zu jeweils einem biopharmazeutischen Wirkstoff ist aufgelistet. Jedoch ist diese nicht zwangsläufig gegeben und müsste jeweils im Einzelfall sorgfältig geprüft werden basierend auf der vorhandenen Evidenz.

Die Zulassungsbehörden prüfen, ob das Biosimilar im Vergleich zum Referenzarzneimittel therapeutisch vergleichbar ist. Eine Vergleichbarkeit verschiedener Biosimilare untereinander ist nicht Gegenstand der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Aufgrund der aktuell verfügbaren Evidenz sind zurzeit keine verlässlichen Aussagen zu den Auswirkungen auf den Therapieerfolg

(z. B. Nocebo-Effekt [24]) möglich, wenn multiple Switches vom Referenzarzneimittel auf Biosimilare sowie von einem zum anderen Biosimilar in der Apotheke erfolgen [38,39].

Die Zulässigkeit einer Extrapolation im Sinne einer generellen Austauschbarkeit, die nicht Gegenstand einer zulassungsrechtlichen Bewertung ist, wird kontrovers diskutiert [40].

ABDA, AMK

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

Da der einfache und mehrfache Therapiewechsel von Biosimilars untereinander bisher nicht untersucht worden ist, schlagen wir vor, die Umstellung nach Maßgabe der Absätze 1 und 2 von im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln in parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung untereinander erst dann zu erwägen, wenn ausreichende Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit bei Umstellung untereinander belegt.

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

BAH

[...] Für die Umstellung muss zwingend die Unbedenklichkeit mittels Evidenz nachgewiesen sein. Position B2 ist in diesem Zusammenhang zu begrüßen.

BPI

Da die Ersetzung zwischen Original-/Referenzarzneimitteln untereinander nicht vom Regelungsauftrag des G-BA umfasst ist und Therapiewechsel von Biosimilars untereinander bisher nicht untersucht wurden, wird für die Ausgestaltung des Absatzes 3 die Position B2 unterstützt.

vfa

[...] Des Weiteren unterstützt der vfa Position B2 [...] zur Sicherstellung der Unbedenklichkeit bei einmaliger Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen

Ein Austausch soll nur für „im Wesentlichen gleiche“ (Position B2) biotechnologisch hergestellte biologische Fertigarzneimittel bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung erfolgen, wobei aber nur einer einmaligen Umstellung zugestimmt kann, wenn hierfür die entsprechende Evidenz vorliegt (Position B2). Wichtig ist hier die zusätzliche Klarstellung, dass die Ersetzung zwischen Original-/Referenzarzneimitteln untereinander grundsätzlich nicht Gegenstand der vorstehenden Regelung ist.

[...] 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.

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

39 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.

40 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.

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.

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

Wie schon der Regelungsauftrag in § 129 Abs. 1a (alt) enthält auch der durch das GKV-FinStG modifizierte Regelungsauftrag nach § 129 Abs. 1a S. 5 SGB V keine Grundlage für Regelungen zum Austausch von Biosimilars untereinander oder einen Rücktausch von Biosimilars auf das Referenzarzneimittel. Lediglich der Austausch von Referenzarzneimitteln gegen Biosimilars in parenteralen Zubereitungen soll geregelt werden. Der Begriff Referenzarzneimittel wird in der gesamten Fachliteratur als Synonym für Originalarzneimittel verwendet. Die vorliegende Beschlussvorlage geht daher weit über den gesetzlichen Auftrag hinaus, wenn dort weitreichendere Regelungen getroffen werden sollten.

[...] Ungeachtet der Regelungen in Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) enthält § 129 Abs. 1a S. 5 SGB V lediglich einen Regelungsauftrag für den Austausch von biologischen Referenzarzneimitteln durch Biosimilars in Apotheken. Insofern gibt es für Position A + B1 keine Rechtsgrundlage. Position B2 wird unterstützt.

3.3.3 Weitere Einwände

Hexal

Der G-BA hat dies im Beschlusssentwurf umgesetzt, indem er grundsätzlich Biosimilars in der parenteralen Zubereitung zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung und ihre Referenzprodukte – bzw. Biosimilars, die unter Bezugnahme auf dieselben Referenzprodukte zugelassen wurden – für gegeneinander austauschbar erklärt hat.

[...] Hätte der Gesetzgeber gewollt, dass sämtliche Biosimilars und ihre Referenzprodukte – bzw. Biosimilars, die unter Bezugnahme auf dieselben Referenzprodukte zugelassen wurden – grundsätzlich gegeneinander austauschbar sein sollen, so hätte der Gesetzgeber dies selbst so festlegen können.

In der mündlichen Anhörung wird ergänzt, dass zur Klarstellung der konkret von der Regelung umfassten Wirkstoffe eine gesonderte und abschließende Anlage zur AM-RL durch den G-BA erstellt werden müsse.

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 und Unverträglichkeiten bei der Abgabe von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln sachgerecht berücksichtigen können.

Medice

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 und dem gesetzlichen Auftrag sollte im Verlauf des Beschlusses auch gefolgt werden.

Den Verweis auf Anlage VIIa sehen wir kritisch. Anlage VIIa stellt ab auf § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V, ist insofern also eine Ergänzung des § 40a, die sich an den Arzt richtet. Sie bietet keine Hilfestellung bei der Beantwortung der Frage, welche Biologika nun tatsächlich in der Apotheke gegeneinander austauschbar sind, da sie in puncto Austausch Kriterien (Anwendungsgebiete, Darreichungsformen etc.) nicht abschließend ist. Zudem wird in Anlage VIIa nicht ersichtlich, welche dort aufgeführten Arzneimittel/Wirkstoffe von dem hier zur Stellungnahme stehenden Beschluss betroffen sind.

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 mit Inhalt und Grenzen des gesetzlichen Regelungsauftrags vereinbar 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 Gemeinsamen Bundesausschuss der Auftrag erteilt, in seiner Arzneimittel-Richtlinie „Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken“ zu geben. Daran anknüpfend wird in § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V angeordnet, dass für solche Biosimilars, für die der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Arzneimittel-Richtlinie „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 Gemeinsamen Bundesausschuss – 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 bzw. deren Biosimilars 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 Arzneimittel-Richtlinie 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 Arzneimittel-Richtlinie aufgeführt werden soll („§ 40b Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Absatz 1a Sätze 5 und 6 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 bei Biologika wird in diesem Fall keine abweichende Erlaubnis gesetzlich angeordnet.

[...] 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 Arzneimittel-Richtlinie 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 Gemeinsamen Bundesausschusses 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 seit 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. § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V sieht sinngemäß vor, 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.“

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 Gemeinsamen Bundesausschuss eine Substitution in Betracht kommt.

Aus diesem Grund ist gesetzlich ausgeschlossen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss 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 Gemeinsamen Bundesausschuss auf einer gesonderten Anlage der Arzneimittel-Richtlinie 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“).

ABDA, AMK

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. Der Teilsatz „wobei die Ersetzung des Biosimilar mit dem Referenzarzneimittel nicht ausgeschlossen ist“ im Beschlusstext entsprechend herauszunehmen.

[...] 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. Dies wird durch die Ausführungen in den Tragenden Gründen entsprechend bestätigt: sie ist *eine Informationsgrundlage zu den regulatorischen Hintergründen*. Damit ist sie hinsichtlich der gesetzlichen Intention, die Austauschbarkeit von Referenzarzneimitteln zu regeln, irreführend, die Patientensicherheit und die Versorgung gefährdend.

[...] Es bedürfte letztlich einer abschließenden verbindliche Liste der einander substituierbaren Biologika.

Für die Versorgungsrealität benötigt es 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. Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien, Evidenz über die Unbedenklichkeit einer Umstellung) in der AM-RL, insbesondere aus den Zulassungsunterlagen, die dem G-BA mit Beauftragung durch den Gesetzgeber zugänglich gemacht worden sind.

BPI

In den tragenden Gründen wird jedoch (an mehreren Stellen) auf die Anlage VIIa als Quelle zur Prüfung hingewiesen, ob die Voraussetzungen für einen Austausch vorliegen.

Auf die Unzulänglichkeiten der Anlage VIIa als Prüfungsquelle wurde bereits in vergangenen BPI-Stellungnahmen mehrfach hingewiesen.

a. Übereinstimmung der zugelassenen Anwendungsgebiete

Denn dieser Übersicht kann u. a. nicht entnommen werden, ob und inwieweit die aufgeführten Arzneimittel in ihren Anwendungsgebieten übereinstimmen.

b. In Deutschland verfügbare Arzneimittel

Zudem steht auch die Listung von Arzneimitteln, die in Deutschland nicht vertrieben werden, der Zielsetzung der Anlage VIIa entgegen, eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biopharmazeutika-Markt zu geben.

Die Anlage VIIa entspricht somit in der aktuellen Fassung inhaltlich auch nicht den Angaben gemäß § 40b Abs. 3 letzter Satz des Beschlusstwurfs: „[...] sofern mindestens ein Biosimilar bzw. mehr als ein Originalarzneimittel am Markt verfügbar ist.“

c. Zugelassene Applikationsarten

Auch ist die Anlage VIIa nach dem hier vorliegenden Erkenntnisstand hinsichtlich der Abweichung zugelassener Applikationsarten zwischen Referenzarzneimittel und dem hierzu im Wesentlichen gleichen biopharmazeutischen Arzneimittel nicht vollständig. So sind i. v.-Formulierungen für Referenzprodukte wie z. B. die Onkologika Herceptin (Trastuzumab) oder MabThera (Rituximab) auch als subkutane Formulierungen vorhanden, deren Nachahmer scheinen jedoch nur i. v. zugelassen zu sein. Das antiinflammatorische Remicade (Infliximab) ist sowohl als i. v. als auch subkutan zugelassen, aber lediglich eines der Nachahmerprodukte (Remsima) liegt auch als subkutane Formulierung vor.

Der BPI 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 für die Nutzung als Informationsquelle zur Durchführung einer automatischen Substitution in Apotheken.

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.

vfa

Es fehlt die Klarstellung, dass der Austausch von Biosimilars untereinander nicht erfolgen darf. Denn eine Vergleichbarkeit verschiedener Biosimilars untereinander wird nicht im Rahmen ihrer Zulassung geprüft, die klinische Vergleichbarkeit muss nur in Bezug auf das jeweilige Referenzarzneimittel nachgewiesen werden. Darüber hinaus darf auch eine Ersetzung von Referenzpräparaten untereinander in der Apotheke nicht erfolgen. Es sollte deshalb klargestellt werden, dass Produkte gemeint sind, für die schon mindestens ein Biosimilar verfügbar ist.

Die referenzierte Anlage VIIa suggeriert eine Austauschbarkeit der jeweils zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff aufgelisteten Produkte, die nicht zwangsläufig gegeben ist und die jeweils im Einzelfall sorgfältig geprüft werden muss. Es besteht weiterhin keine ausreichende Evidenz der multiplen Austauschbarkeit – dies könnte gerade bei patientenindividuellen Zubereitungen von Bedeutung sein. Absatz (3) sollte daher um folgende Konkretisierung aus den tragenden Gründen zum vorliegenden Beschlussentwurf ergänzt werden:

„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.“

Da die Auflistung der Produkte in Anlage VIIa nie aktuell sein kann, kann sie zu Fehlwahrnehmungen führen. Auf die möglichen Unterschiede bei Formulierungen, Dosisstärken, Dosierungen, Lagerungsbedingungen, Patient:innenbegleitprogrammen und Anwendungsgebieten zwischen den in Anlage VIIa aufgeführten Produkten sollte explizit hingewiesen werden. Da letztere den Apotheken durch die überreichte ärztliche Verordnung unbekannt sind, ist der Hinweis auf die deklaratorische Liste in der Anlage VIIa im Rahmen des allgemeinen Apothekenaustausches und der vorgesehen patientenindividuellen Würdigung durch den Apotheker nicht möglich. Die Austauschbarkeit der jeweils zu einem biopharmazeutischen Wirkstoff aufgelisteten Produkte ist damit nicht zwangsläufig gegeben und muss jeweils im Einzelfall sorgfältig geprüft werden.

VZA

Absatz 3 Satz 1 ist an den Regelungsauftrag des G-BA anzupassen und könnte rechtskonform lauten:

„Ein Austausch erfolgt nach Maßgabe der Absätze 1 und 2 zwischen dem verordneten Referenzarzneimittel und einem im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittel, 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.“

Die Position A + B1, die als weiteren Spiegelstrich, jedweden Austausch eines ärztlich verordneten Biosimilars durch ein anderes Biosimilar anordnen wollen, steht mit der Ermächtigungsgrundlage nicht im Einklang. Die Positionen sind zu verwerfen.

Auch die nur einmalige Umstellung von einem ärztlich verordneten preisgünstigen Biosimilar auf ein anderes Biosimilar hat der Gesetzgeber nicht in die Kompetenz des G-BA gestellt. Grund dafür ist, wie zur Begründung der Position B2 ausgeführt wird, dass es für einen entsprechenden Wechsel keine wissenschaftliche Evidenz gibt.

Sollten sich hier über die kommenden Jahre Entwicklungen abzeichnen, ist es Aufgabe des Gesetzgebers den Auftrag des G-BA ggf. zu erweitern. Stand heute ist mangels gesetzlichen Auftrags die Position B2 ebenfalls abzulehnen.

Satz 3 führt zum Inhalt der Anlage VIIa aus. Es ist nicht Aufgabe des G-BA lediglich eine „Informationsgrundlage zu den regulatorischen Hintergründen“ zu schaffen. Die Apotheken können auch nicht „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.

Das hieße konkret, dass jede einzelne Apotheke die wissenschaftlichen und pharmakologischen Fragen zum Austausch eines Referenzarzneimittels gegen ein Biosimilar selbst bewerten und entscheiden müsste. Damit verkennt der G-BA die Regelung des § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V vollständig:

Nur wenn der G-BA eine Austauschbarkeit im Bereich der Abgabe bzw. des Einsatzes von Referenzarzneimitteln in parenteralen Zubereitungen positiv in einer Liste festgelegt hat, ist die Apotheke überhaupt nur befugt, einen Austausch eines verordneten Referenzarzneimittels gegen ein – dann gelistetes – Biosimilar vorzunehmen. Gibt es eine wissenschaftliche Prüfung und Festlegung durch den G-BA nicht, ist die Apotheke nicht befugt, eine Ersetzung zu erwägen. Es bleibt ohne verbindliche Regelung seitens des G-BA immer bei der therapeutischen Entscheidung des Arztes in Absprache mit dem Patienten.

Der Erstellung einer verbindlichen Liste, die einen Austausch von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar beinhaltet, kann sich der G-BA u. E. auch nicht durch Verweis auf die an die Ärzte gerichteten Hinweise in der Anlage VIIa entziehen. Es ist seine ihm gesetzlich mit § 129 Abs. 1a Sätze 5,6 SGB V zugewiesene Kernaufgabe, neben den Hinweisen an die Ärzte zur Festlegung der biotechnologischen Arzneimitteltherapie eine sehr spezifische Liste zu erstellen, die es den Apotheken – neben den Ärzten – auch noch erlaubt, ein Referenzarzneimittel durch ein Biosimilar zu ersetzen. Nicht mehr, aber auch nicht weniger.

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

BDOC

In der Augenheilkunde wechseln Ärzte immer wieder zwischen den verfügbaren biologischen Arzneimitteln, wenn dies eine Therapieverbesserung in Aussicht stellt. Die Praxis hat gezeigt, dass ein solcher Wechsel, trotz gleicher Inhaltsstoffe des Arzneimittels, therapeutische Effekte bringen kann. Deshalb muss nach Zulassung von Biosimilars nicht nur ein Wechsel vom Originalmedikament zum Biosimilar, sondern auch umgekehrt möglich sein.

DGHO, gemeinsam mit BNHO

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.

Bewertung zu den Einwänden 3.3.2 und 3.3.3:

Es wird vorgebracht, dass nach dem Wortlaut des § 129 Abs. 1a Satz 5 SGB V und § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V – nach vorheriger Feststellung der Austauschbarkeit durch den G-BA – allein der Austausch eines biologischen Referenzarzneimittels (an Stelle des Originalpräparates) erlaubt sei. Die Ausweitung der automatischen Substitution auf Biosimilars untereinander würde nicht nur dem Wortlaut, sondern auch dem Ausnahmecharakter der eng auszulegenden gesetzlichen Regelung widersprechen (Substitutionsverbot mit Erlaubnisvorbehalt). Zum Gesetzesauftrag siehe auch Bewertung zu Einwand 3.6.2.

Da sich der gesetzliche Auftrag originär auf die Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln und grundsätzlich nicht auf den Austausch von Biosimilars untereinander beziehe, wird von Stellungnehmenden auch der einmalige Austausch aus nicht-medizinischen Gründen selbst bei Vorhandensein entsprechender Evidenz (Position B2) abgelehnt. Es sei zudem Aufgabe des G-BA, die geforderte Evidenz aufzuarbeiten und daraus verbindliche Schlüsse in seiner AM-RL zu ziehen und nicht Deutung und Verständnis über die evidenznachweisenden Publikationen der einzelnen Apotheke aufzuerlegen.

Ein Stellungnehmer betont, dass angesichts der aktuell zunehmenden, bedrohlichen Lieferengpässe bei kritischen Arzneimitteln ein maximal einmaliger Therapiewechsel – wie in Position B2 gefordert – nicht festgeschrieben werden dürfe.

Die Stellungnehmenden lehnen den Austausch von Biosimilars untereinander ab, da es weiterhin grundsätzlich an Evidenz fehle, die die Sicherheit beim mehrfachen Wechsel zwischen Biosimilars – insbesondere beim Austausch in der Apotheke – belege. In den jeweiligen Zulassungsstudien werde zwar mitunter Sicherheit, Wirksamkeit und Immunogenität gegenüber dem Referenzarzneimittel im einfachen oder auch mehrfachen Switch untersucht, allerdings nicht der Austausch zwischen mehreren Biosimilars derselben INN. Eine Vergleichbarkeit verschiedener Biosimilars untereinander sei damit nicht Gegenstand der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Die Zulässigkeit einer Extrapolation im Sinne einer generellen Austauschbarkeit werde kontrovers diskutiert. Dazu siehe auch Bewertung zu Einwand 3.6.4.

Den Stellungnehmern kann nicht darin zugestimmt werden, dass die Umsetzung des Regelungsauftrags nicht von der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage gedeckt wäre. Der Gesetzesauftrag zielt darauf, „den Austausch biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel sowie wirkstoffgleicher biologischer Arzneimittel“ auf Grundlage ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zu regeln (BT-Drucks. 19/8753, S. 63).

Nach Auffassung des G-BA lässt sich aus dem Wortlaut des Gesetzesauftrags nichts anderes ableiten. Insbesondere lässt sich 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. 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. Dieses Verständnis des G-BA wird nicht zuletzt durch das Statement der EMA zur Interchangeability [35] gestützt.

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 Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt. Die Möglichkeit die Ersetzung bei Verordnung auszuschließen ergibt sich dabei aus § 40b Absatz 1; die Möglichkeit der Apotheke von einer Ersetzung abzusehen ergibt sich aus § 40b Absatz 5.

Es wird in Stellungnahmen angeregt im Beschlusstext klarzustellen, dass die Ersetzung zwischen Original-/Referenzarzneimitteln untereinander nicht Gegenstand der Regelung ist. Dieser Vorschlag wird abgelehnt, da er an dieser Stelle keine Regelungslücke füllt und ohne zusätzlichen Regelungsgehalt ist. Entsprechende Vorgaben ergeben sich weder aus § 40b AM-RL noch aus Anlage VIIa, was im Kontext des Richtlinien texts auch nachvollziehbar ist; eine Klarstellung findet sich darüber hinaus in den Tragenden Gründen.

Die Stellungnehmenden tragen vor, dass die beschriebene Funktionsweise der Anlage VIIa im Kontext der Substitution von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nicht gesetzeskonform sei. Stattdessen müsste eine gesonderte und abschließende Anlage zur AM-RL durch den G-BA erstellt werden. Dies schon deswegen, da Anlage VIIa keine Aussagen zur therapeutischen Vergleichbarkeit – wie im GSAV gefordert – der in einer Zeile zusammengefassten Präparate zulasse, sondern alleinig regulatorische Zulassungszusammenhänge abbilde und ihr zudem nicht entnommen werden könne, ob und inwieweit die aufgeführten Arzneimittel in ihren Anwendungsgebieten übereinstimmen. Dies werde auch unter der im Beschluss als Position A bezeichneten weiten Auffassung („für ein gleiches Anwendungsgebiet“) als notwendig angesehen.

Aus Sicht eines Stellungnehmers richtet sich Anlage VIIa als Ergänzung des § 40a an den Arzt bzw. die Ärztin. Sie biete den Apotheken keine Hilfestellung, da sie in puncto Austauschkriterien nicht abschließend sei. Für die Sicherheit der Versicherten wird als wichtig erachtet, dass Ärzte- und Apothekerschaft die individuelle Situation von Patientinnen und Patienten zum Beispiel bezüglich bekannter Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten sachgerecht berücksichtigen können. Dazu fehlten der Listung der Anlage alle grundlegenden Informationen zum Applikationsweg, der Vergleichbarkeit der Darreichungsformen, unterschiedlichen Dosierungen und Wirkstoffkonzentrationen sowie einer Unterscheidung in Fertigarznei- und Zubereitungsarzneimittel.

Ein Stellungnehmer bemängelt, dass Anlage VIIa nur als Informationsgrundlage zu den regulatorischen Hintergründen ohne abschließenden Charakter diene, die Apotheken hingegen zur „Ersetzung unter Berücksichtigung der Vorgaben unter 1 bis 3“ mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt unabhängig von einer Listung in Anlage VIIa verpflichtet sein sollten. Damit werde aus Sicht des Stellungnehmers den Apotheken die Verantwortung auferlegt, die sich stellenden wissenschaftlichen und pharmakologischen Fragen selbst zu lösen.

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 [41] 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 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.

Mit den Einwänden hat der G-BA sich in Teilen bereits im Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 19. November 2021 zur Erstfassung der Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) zur AM-RL befasst, es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in der Zusammenfassenden Dokumentation zu dem entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5132/>).

3.4 Einwände zum Absatz 4

3.4.1 Unterstützung von Position A + B1

ABDA, AMK

Die durch Position B2 vertretene Konkretisierung von Beratungs- und Dokumentationspflichten der Apotheken werden abgelehnt. 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 Arzneimittelrichtlinie erweitert werden.

Wir erachten eine adäquate Beratung und Dokumentation im Sinne einer wirksamen, sicheren und verträglichen Therapie und zur Gewährleistung der Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit, der Therapietreue (Adhärenz) sowie Pharmakovigilanz als unabdingbar, besonders in den Fällen, in denen Patientinnen und Patienten die parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung selbst in den Apotheken entgegennehmen.

VZA

Die Pflichten der herstellenden Apotheken in Sachen Beratung ergeben sich schon aus der ApBetrO und müssen nicht gesondert in der AM-RL des G-BA geregelt werden. Der G-BA hat im Übrigen auch keinerlei Kompetenz, die Pflichten aus der ApBetrO neu oder anders zu fassen.

Auf die Regelung in Absatz 4 ist daher schon aus Gründen mangelnder Kompetenz zu verzichten.

Sicherlich ist es in der Sache sinnvoll, dass die behandelnden Ärzte im Falle einer Substitution eines verordneten Referenzarzneimittels durch ein bestimmtes Biosimilar davon IT-gestützt und verlässlich erfahren und die entsprechenden Informationen zu ihrer ärztlichen Dokumentation nehmen können. Derzeit fehlt es aber an einer gesetzlichen Vorgabe für einen sicheren, automatisierten Informationsaustausch zwischen herstellender Apotheke und Arztpraxis.

AkdÄ

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

Die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln ist 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 nach Position B2 in die AM-RL übernommen werden soll, nicht erforderlich ist.

Bewertung:

Verschiedene Stellungnehmende unterstützen den Verzicht auf einen Absatz 4 zur Information und Beratung durch Apotheken (Position A + B1), da die Beratungspflicht durch Apotheken bei Abgabe von Biologika bereits im § 20 ApBetrO umfasst sei.

Eine Stellungnehmerin erachtet zwar grundsätzlich die Beratung und Dokumentation als wichtigen Baustein zur Gewährleistung der Arzneimitteltherapiesicherheit, Therapietreue und Pharmakovigilanz, sieht die weitreichendere Regelung der Position B2 zu Beratungs- und Dokumentationspflichten jedoch als nicht von der Regelungszuständigkeit des G-BA umfasst an.

Aus Sicht eines Stellungnehmers lägen derzeit nicht die nötigen gesetzlichen Rahmenbedingungen vor, um einen automatisierten, IT-gestützten Austausch pharmakovigilanzrelevanter Daten zwischen Praxis und Apotheke zu gewährleisten.

Siehe Bewertung zu den Einwänden 3.4.2 und 3.4.3.

3.4.2 Unterstützung von Position B2

AMGEN

Der G-BA formuliert in Abs. 4 des § 40b AM-RL eine als Position B2 gekennzeichnete Anforderung an die Apotheke zur Information und Beratung der Patientin oder des Patienten. Amgen befürwortet eine dezidierte Informations- und Beratungsaufgabe des/der behandelnden Arztes/Ärztin bei der Substitution.

Nur der/die behandelnde Arzt/Ärztin kennt den bisherigen Therapieverlauf und die Einstellung des/der Betroffenen zur Erkrankung sowie zu den unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen. Hierdurch kann bspw. genau eingeschätzt werden mit welchem Arzneimittel und Medizinprodukt die Behandlung durchgeführt werden sollte [42].

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

Patient bzw. eine Patientin sollte ständig informiert sein, wenn es zur Umstellung der Medikation kommt und über eventuelle Risiken oder Zusatzinformationen aufgeklärt werden.

Biogen

Position B2 sieht die Einführung eines 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 Nocebo-Effekt und Therapieadhärenz hingewiesen. Die zweite Ergänzung der Position B2 ist ebenfalls von hoher Relevanz so lange noch keine IT-gestützten robuste Lösungen implementiert worden sind.

Hexal

Im vorliegenden Beschlussentwurf bleiben maßgebliche ausführungrelevante Rahmenbedingungen zur Sicherstellung der Pharmakovigilanz wie z. B. notwendige Kommunikationsanforderungen beim Austausch ungeklärt. Nach Meinung der Positionen A und B1 könnte sogar komplett auf den Absatz 4 des vorliegenden Beschlussentwurfs verzichtet werden, in dem es nach Forderung der Position B2 eine Gewährleistung dafür geben soll, dass der verordnende Arzt explizit im Falle eines Austauschs informiert wird. Wir schließen uns der Forderung von B2 an. Eine zwischen allen beteiligten Parteien lückenlose und systematische Dokumentation zur Gewährleistung der Pharmakovigilanz muss eine Voraussetzung dafür sein, dass eine Ersetzung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken gemäß § 40b erfolgen kann.

In den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschlussentwurf, argumentieren die Positionen A und B1, dass die „Dokumentation zur Gewährleistung der Pharmakovigilanz [...] keine Voraussetzung [ist], die einer Ersetzung von Biologika durch Apotheken gemäß § 40b entgegensteht“. Diese Argumentation ist allerdings unzureichend, da es aktuell keine Lösung für einen systematischen Datenaustausch zwischen der Chargendokumentation in der Apotheke und den Informationssystemen auf ärztlicher Verordnungsebene gibt. Der Beschlussentwurf im Allgemeinen und die Positionen A und B1 im Speziellen bieten in diesem Zusammenhang also keinerlei Regelungsvorschläge im Hinblick auf eine klar definierte Kommunikations- und Dokumentationsstrategie für eine rechtskonforme Umsetzung der Pharmakovigilanz. Ausführungsrisiken werden auf die Leistungserbringer übertragen.

Die lückenhafte Beschlussvorlage erscheint umso schwerwiegender, da der Gesetzgeber ganz aktuell auch gesetzliche Regelungen zur digitalen Erfassung von Chargeninformationen im Rahmen der Telematikinfrastruktur modifiziert hat. Mit dem kürzlich beschlossenen und vom Bundesrat am 16.12.2022 gebilligten Krankenhauspflegeentlastungsgesetz (KHPfLEG) entfällt die Verpflichtung zur Nutzung der Telematikinfrastruktur bei der Übermittlung und Verarbeitung von vertragsärztlichen elektronischen Arzneimittelverordnungen nach § 360 Abs. 1 SGB V, falls es sich um Verordnungen von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln handelt, die aufgrund von gesetzlichen Regelungen einer bestimmten Apotheke oder einer gemäß § 47 Abs. 1 Nummer 5 AMG benannten Stelle zugewiesen werden dürfen [43,44]. Dies betrifft vor allem Verordnungen von parenteralen (onkologischen) Zubereitungen. Seitens des Gesetzgebers wurde somit eine zukünftig mögliche Schnittstelle für den Datenaustausch im Sinne der Erfüllung der Pharmakovigilanz ausgehebelt.

Klar im Widerspruch zur Aussage der Positionen A1 und B1 in den Tragenden Gründen, dass auch bislang schon bei jeder Abgabe biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel die Chargenbezeichnung zu dokumentieren sind, steht eine weitere Anpassung durch das

43 BGBl. 2022 Teil I Nr. 56, 28.12.2022: Gesetz zur Pflegepersonalbemessung im Krankenhaus sowie zur Anpassung weiterer Regelungen im Krankenhauswesen und in der Digitalisierung (Krankenhauspflegeentlastungsgesetz – KHPfLEG).

44 § 360 Abs. 2 Satz 5 SGB V

KHPfIEG, wonach die Verpflichtung zur Dokumentation der Chargennummer als Teil der Dispensierinformation nur dann gilt, wenn es dem Arzneimittelabgebenden technisch möglich ist [45]. Ebenso wird der Anspruch auf eine automatische Übertragung von Dispensierinformationen in die ePA aufgeweicht [46].

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.

Die Information des Arztes/der Ärztin über den Austausch ist zudem unerlässlich, um überhaupt die Pharmakovigilanz gewährleisten zu können und ist eben auch nur möglich in der zu regelnden Konstellation der parenteralen Anwendung unmittelbar durch die Ärztin/den Arzt.

Pro Generika

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.

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 [47]. 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 [48].

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

45 § 312 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 SGB V

46 § 360 Abs. 14 SGB V

47 IQWiG (2018): Biologika und Biosimilars, Gesundheitsinformation.de

48 Bundesrat Drucksache 53/19: Stellungnahme des Bundesrates: Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung.

ergänzender Beratung entsprechend seinen unabhängig von der Beratungspflicht von Apotheken existierenden Verpflichtungen nach § 630c BGB nachkommen zu können.

Dieser Aspekt entfaltet besondere Bedeutung vor dem Hintergrund, dass mit dem Krankenhauspflegeentlastungsgesetz (KHPfIEG) künftig die stichtagsbezogene Verpflichtung der Einführung des eRezepts „für Verordnungen von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, die aufgrund gesetzlicher Regelungen einer bestimmten Apotheke oder einer gemäß § 47 Absatz 1 Nummer 5 des Arzneimittelgesetzes benannten Stelle zugewiesen werden dürfen“, entfällt. Das betrifft dann insbesondere die parenteralen onkologischen Zubereitungen. In Folge entfällt auch die Möglichkeit über diesen Weg die notwendige Chargendokumentation vorzunehmen. Vor diesem Hintergrund sollte die Informationspflicht der Apotheker explizit um die aktive Übermittlung der Chargendokumentation erweitert werden.

vfa

Die Vermeidung von negativen Effekten auf das Patientenwohl durch Nocebo-Effekte und verringerte Adhärenz muss oberste Priorität genießen. Aus Sicht des vfa sollte daher der in Position B2 vorgesehene Einschub des Absatzes (4) unbedingt vorgenommen werden. Zudem sollten die betroffenen Patient:innen in allen Fällen (unabhängig davon, ob sie das Arzneimittel selbst in den Apotheken entgegennehmen oder nicht) über eine erfolgte Substitution informiert werden.

Darüber hinaus sollte Absatz (4) neben den Pflichten zur Information und Beratung auch die Pflicht zur sorgfältigen Dokumentation der Substitution inkl. der eingesetzten Chargennummer beinhalten. Nur wenn diese erfasst sowie Ärzt:innen und Apotheker:innen bekannt ist, kann die lückenlose Nachverfolgung im Rahmen der Pharmakovigilanz sichergestellt werden.

AkdÄ

Grundsätzlich ist es sinnvoll, dass der verordnende Arzt über das genau abgegebene Biologikum informiert wird. Dies kann z. B. über die Angabe des verwendeten Fertigarzneimittels auf dem Etikett erfolgen. Zudem wäre die Weitergabe der jeweiligen Chargenbezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels sinnvoll. 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 [49]. 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 [50]. 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*

49 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2014): „Aus der UAW-Datenbank“: Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden. Dtsch Arztebl 111: A 2032-2033.

50 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.

eindeutig dokumentiert werden“ [51]. 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.

Somit empfiehlt die AkdÄ hierzu folgende Ergänzung als Wortlaut des Absatzes 4:

Es muss gewährleistet sein, dass [...] in Kenntnis gesetzt wird. Dies erfolgt durch Angabe des Fertigarzneimittelnamen sowie der Chargenbezeichnung des verwendeten Arzneimittels auf dem Etikett der parenteralen Zubereitung.

DGHO, gemeinsam mit BNHO

Wir unterstützen die Position B2.

Insbesondere der zweite Abschnitt zur transparenten Information unterstreicht die Notwendigkeit einer engen Kooperation zwischen Verordnern und Apotheken in der qualitätsgesicherten Versorgung der Patientinnen und Patienten.

DGKJ

Die DGKJ unterstützt die Position B2 der tragenden Gründe zu Absatz 4, dahingehend, dass der Austausch dem Arzt explizit mitgeteilt werden muss [...].

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 absolute Sicherheit vor dem Hintergrund, dass der verordnete Arzt immer auf dem Laufenden ist.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen

Diese zusätzliche Verpflichtung zur ausführlichen Information/Beratung der Patienten, wenn diesen das Arzneimittel in der Apotheke selbst entgegennehmen (Position B2) sollte übernommen werden.

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

Wir unterstützen Position B2.

Zusätzlich weisen wir darauf hin, dass ein zwangsweiser Austausch auf Apothekenebene auch bei zubereitungspflichtigen Arzneimitteln sehr wohl zu Nocebo-Effekten führen kann, weil die Patienten, auch wenn sie die Zubereitung nicht persönlich in der Apotheke in Empfang genommen haben, in den meisten Fällen spätestens über die Zuzahlungsrechnungen Kenntnis über das tatsächlich eingesetzte Präparat erlangen können. Wenn daraus ein häufiger, im Extremfall 14-tägiger Wechsel des eingesetzten Biosimilars ersichtlich wird, kann das zu großer Verunsicherung bei Patienten und Behandlern führen. Dies gilt umso mehr, wenn der Wechsel z. B. durch einen Vertrag nach § 130a Abs. 8a erzwungen wird und der Patient im Vorfeld nicht durch seinen Arzt darüber informiert werden kann (z. B. durch ein Verbot einer Datenweitergabe durch den Patienten ggü. der Apotheke). Das ist somit auch dann nicht

ausgeschlossen, wenn die Apotheke Ihrer Informations- und Dokumentationspflicht umfassend nachgekommen ist.

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

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird ergänzt, dass gegenwärtig keine Information des Arztes oder der Ärztin über einen Austausch erfolge bzw. dies auch nicht notwendig sei, da stets das verordnete Präparat verwendet werde und insoweit lückenlose Pharmakovigilanz möglich sei. Zwar würden Zubereitungen eindeutig mit einem Etikett beschriftet, eine nahtlose Gewährleistung der Pharmakovigilanz vom Hersteller bis zum Patienten sei dadurch allerdings dennoch nicht gegeben, da u. a. der Datenschutz bzw. patientenseitige Untersagung der Informationsweitergabe entgegenstünden.

3.4.3 Weitere Einwände

Hexal

Potenzielle Nocebo-Effekte treten bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung keineswegs, wie in den Tragenden Gründen postuliert (Position A + B1), in den Hintergrund. Gemäß Kennzeichnungspflicht nach Apothekenbetriebsordnung (§ 14) ist auf den Behältnissen und, soweit verwendet, den äußeren Umhüllungen von Rezepturarzneimitteln in gut lesbarer Schrift und auf dauerhafte Weise u. a. die Bezeichnung des Fertigarzneimittels (Handelsname), die Chargenbezeichnung sowie der Name des pharmazeutischen Unternehmers anzugeben. Somit haben die Patienten, z. B. auch wenn das Arzneimittel nicht direkt in der Apotheke an sie abgegeben wird, die Möglichkeit die Bezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels sowie den Namen des pharmazeutischen Unternehmers, während der Applikation des Medikaments zu lesen und zu bewerten.

Der Nocebo-Effekt kann, wie in der einschlägigen Literatur umfassend dokumentiert, einen beträchtlichen Teil der Patienten tangieren und in einigen Fällen zur Beendigung einer potenziell wirksamen Therapie führen, weil unerwünschte Wirkungen auftreten, die eigentlich bzw. grundsätzlich nicht zur biologischen Wirkung der Behandlung gehören. In extremen Fällen kann es aufgrund von Suggestionen und Erwartungen zu einer paradoxen Wirkung kommen, die biologisch dem Wirkmechanismus des Medikaments entgegengesetzt ist [52].

Basierend auf dem Stellungnahmeverfahren zum § 40a AM-RL wurde die ärztliche Informationspflicht bei der Umstellung einer Biologika-Therapie explizit 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. Die Verpflichtung zur Aufklärung ist zwar bereits an anderer Stelle gesetzlich geregelt (§ 630c Abs. 2 BGB, ggf. § 630e BGB) und stellt eine Berufspflicht für alle Ärzte nach der entsprechenden Berufsordnung dar. Dennoch wurden durch den G-BA die besonderen Umstände bei Biologika-Verordnungen anerkannt, weswegen die Notwendigkeit der Aufklärung insbesondere bei Umstellungen aus nicht-medizinischen Gründen, erneut verdeutlicht wurde.

Alle im Rahmen der Beratung vermittelten Informationen des behandelnden Arztes beziehen sich naturgemäß auf das verordnete Arzneimittel. Informationen zu produktspezifischen Eigenschaften des Arzneimittels gelten mitunter nicht mehr als 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.

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 [53,14,54].

Dies ist insbesondere im Kontext der Vermeidung von „Nocebo-Effekten“ und der Therapieadhärenz zu begründen. Im Falle einer automatischen Substitution auf Apotheken-Ebene kann die Vermeidung von „Nocebo-Effekten“ als wesentlicher Teil zur Unterstützung des Therapieerfolgs und der Therapieadhärenz kaum gewährleistet werden und durch eine fehlende „closed-loop“ Kommunikation im Sinne einer Rückmeldung von der Apotheke an den Arzt kann der Verordner dauerhaft seiner übergeordneten Therapieverantwortung nicht mehr vollumfänglich gerecht werden [55].

Gerade bei den durch den vorliegenden Beschluss betroffenen Krebspatienten ist eine einwandfreie Durchführung und Dokumentation der Therapie unabdingbar für eine ausreichende Kontrolle der Erkrankung. Eine fehlende bzw. nicht nachhaltige Therapieadhärenz oder falsche Suggestion auf Seiten der Patienten kann zu einer signifikanten Beeinträchtigung des Therapieerfolgs führen und letztendlich sogar tödlich enden.

Medice

Die Apotheken haben eine uneindeutige Situation mit noch nicht etablierten Arbeitsabläufen zu erwarten, die einen erhöhten Arbeitsaufwand mit sich bringen wird, dessen Honorierung (bislang) nicht vorgesehen ist.

Es bleibt unklar, auf welchem Wege die Information der verordnenden Ärzte über eine vorgenommene Ersetzung erfolgen soll 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 engmaschiger kontrollieren als sonst üblich.

ABDA, AMK

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 von der gematik flächendeckend zur Verfügung gestellt werden sollte und einen automatisierten Informationsaustausch zwischen Apotheke und Arztpraxis ermöglicht.

Der guten Ordnung halber weisen wir zudem darauf hin, dass Zusatzleistungen im Bereich der erweiterten Patientenberatung und Dokumentationspflichten, einschließlich datenschutzrechtlicher Aspekte mit erheblichem Zusatzaufwand verbunden sind und dementsprechend von den Apotheken keinesfalls ohne angemessene Entgeltung erbracht werden können.

53 American College of Rheumatology: Position statement. Biosimilars,

<https://www.rheumatology.org/portals/0/files/biosimilars-position-statement.pdf>

54 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

55 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

ADKA

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird ausgeführt, dass durch die Verabreichung der Zubereitungen im selben Raum für Patientinnen und Patienten die Möglichkeit des Vergleichs und damit ein potentielles Risiko für Nocebo-Effekt und sinkender Adhärenz gegeben sei. Im klinischen Alltag würde diesem Problem durch einen „Hard“-Switch, also der Umstellung aller Patientinnen oder Patienten (v. a. desselben Therapietages) auf das gleiche Biosimilar, vorgebeugt.

BAH

Die 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 ärztliche Therapiehoheit 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.“

Aus diesem Grunde und hinsichtlich der Doppelregulierung durch die Substitutionsverpflichtung in Apotheken sollte der Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln auch bei Zubereitungen zur direkten ärztlichen Anwendung beim Switching d. h. beim Austausch beim Arzt ebendiesem überlassen bleiben. Dies verhindert ebenso einen möglichen Nocebo-Effekt, der patientenindividuell begründet ist.

Die Reduzierung eines solchen Effektes ist nur durch die direkte Arzt-Patientenkommunikation möglich, vor allem, wenn der Arzt die Therapiehoheit innehält und diese durch eine nachgelagerte Substitution in Frage gestellt wird.

GKJR

Von Seiten der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie wird darum gebeten, folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Vermeidung von multiplen Wechseln, da dies die Adhärenz der Patientenführung weiter reduziert und eine Nachverfolgbarkeit über das Pharmakovigilanz-Register deutlich erschwert. Zudem ist die Unbedenklichkeit von multiplen Wechseln bislang nicht untersucht.
- Falls ein Wechsel der Apotheke stattfindet, sollte ein sicherer Informationsweg installiert sein, sodass der betreuende Arzt über den Wechsel auch informiert ist, soweit eine Zustimmung für die Informationsweitergabe des Patienten besteht.
- Bevor eine Therapieentscheidung für die biologische Behandlung durch Arzt und Patient, auch unter Berücksichtigung der Applikationsart, Applikationsfrequenz und Applikationssystem getroffen wird, sollte möglichst vorher klar sein, welches Biologikum mit welcher Firma und welchem Applikationssystem verordnet werden kann und die gemeinsam getroffene Entscheidung durch Patienten, Eltern und Arzt nicht nachträglich durch einen Apotheker verworfen wird.
- Bei dem Wechsel des Präparates durch den Apotheker sollte auch das Einverständnis des Patienten/Eltern berücksichtigt werden.

Bewertung zu den Einwänden 3.4.2 und 3.4.3:

Die Stellungnehmenden sprechen sich für einen Absatz 4 zur Information und Beratung durch Apotheken aus, da die Vermeidung von negativen Effekten auf das Patientenwohl durch

Nocebo-Effekte und verringerte Adhärenz oberste Priorität genießen müsse. Auch bei zubereitungspflichtigen Arzneimitteln sei schließlich – unabhängig davon, ob das Präparat selbst in der Apotheke entgegengenommen wird oder nicht – ein Nocebo-Effekt denkbar, da über die Zuzahlungsrechnungen sowie über die Kennzeichnung des Behältnisses oder der äußeren Umhüllung der Zubereitung mit dem Namen des Fertigarzneimittels bei der Verabreichung Kenntnis über das tatsächlich eingesetzte Präparat erlangt werden könne.

Es wird betont, dass die betroffenen Patientinnen oder Patienten stets über eine erfolgte Substitution zu informieren wären. Verschiedene Stellungnehmende erachten eine adäquate Beratung zu den konkreten Präparaten und deren Nebenwirkungen nur auf ärztlicher Ebene (mit Unterstützung der Fachassistenz) als möglich. Informationen zum Therapieverlauf, den individuellen Krankheitsmerkmalen sowie die Einstellung der Betroffenen zur Erkrankung und zu den unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen seien nur den Behandelnden bekannt; insofern könne nur ärztlicherseits am besten eingeschätzt werden, mit welchem Arzneimittel/Medizinprodukt die Behandlung erfolgen könne. Auch in § 40a AM-RL werde die Bedeutung und Notwendigkeit ärztlicher Beratung bei Umstellung verdeutlicht und bei Umstellung eine Information durch den Arzt über die Gründe explizit vorgeschrieben. Zwingende Voraussetzung für die Erfüllung sämtlicher gesetzlicher Verpflichtungen zur Beratung, Therapiemonitoring und Pharmakovigilanz sei somit die Information seitens der Apotheke über eine erfolgte Umstellung.

Neben den gesetzlichen Verpflichtungen des Arztes, seinen Patienten adäquat über dessen Behandlung aufzuklären, sollte eine Therapieentscheidung immer unter der Voraussetzung einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen dem Arzt und dem Patienten stattfinden.

Für derartige Zusatzleistungen mit erweiterter Patientenberatung wird aufgrund des erhöhten Aufwands zudem eine zusätzliche Vergütung durch die Kostenträger angeregt.

Gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V hat der G-BA Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit sowie gemäß § 129 Absatz 1a Sätze 5 und 6 (neu) SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben. Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags wurde bereits in Abschnitt M der AM-RL § 40a eingefügt und eine Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) ergänzt. Hieraus ergeben sich zunächst für die Ärzte Hinweise für eine wirtschaftliche Verordnung (Einstellung und Umstellung) von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. Die Ergänzung des § 40b in Abschnitt M der AM-RL dient nun der Umsetzung des gesetzlichen Auftrags zur Austauschbarkeit auf Apothekenebene; eine Abweichung, die sich in unterschiedlichen Regelungen niederschlägt, ist demnach schon aufgrund des unterschiedlichen Adressatenkreises sachangemessen.

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 und Information der Patientinnen und Patienten außerhalb der Arztpraxen befürchtet wird – aus Sicht des G-BA in den Hintergrund.

Die Aufnahme eines Hinweises zur Information und Beratung durch Apotheken in § 40b ist mit Blick auf den Regelungsauftrag für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung insoweit entbehrlich und wird nicht übernommen. Daraus ist nicht abzuleiten, dass die Bedeutung von Information und Beratung nicht gewürdigt wird; diese ist aber nicht nur im Kontext von Biologika-Verordnungen relevant. Aus Sicht des

G-BA ist dies keine Voraussetzung für eine Ersetzung von Biologika durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung wie sie § 40b vorsieht.

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.

In den Stellungnahmen wird betont, dass bei einem Austausch von Biologika in der Apotheke sichergestellt werden müsse – wie auch in Position B2 vorgesehen –, dass der Verordner oder die Verordnerin über das tatsächlich abgegebene Arzneimittel informiert wird. Nur so könnten die Anforderungen der Zulassungsbehörden (Guideline on Good Pharmacovigilance Practices) an die Pharmakovigilanz gewährleistet und die Verpflichtungen zur gezielten Erfassung von Nebenwirkungen adäquat erfüllt werden. Demnach werde von der europäischen Pharmakovigilanz-Richtlinie gefordert, dass Meldungen zu vermuteten Nebenwirkungen den Namen des Arzneimittels, aber auch die Chargennummer beinhalten müssten. Auch in der Fachinformation werde darauf hingewiesen, dass beide Informationen eindeutig dokumentiert werden müssten. In § 6 der Musterberufsordnung-Ärzte seien zudem die vertragsärztlichen Pflichten hinsichtlich Therapiemonitoring und Pharmakovigilanz nach Umstellung von biologischen Arzneimitteln geregelt.

Zur Gewährleistung der Informationsweiterleitung wird von einer Stellungnehmerin die Angabe des Handelsnamens und – da es sich um biotechnologisch hergestellte Fertigarzneimittel handle – der jeweiligen Chargenbezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels auf dem Etikett als ausreichend erachtet. Dafür wird zudem vorgeschlagen, einen weiteren Satz zur Konkretisierung im Absatz 4 zu ergänzen.

Aus Sicht eines Stellungnehmers stelle eine Substitution ohne Rückmeldemöglichkeit an den Verordner einen Eingriff in die Therapiehoheit des Verordners dar.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass multiple Wechsel möglichst zu vermeiden wären, da deren Unbedenklichkeit bislang nicht untersucht sei und durch diese die Adhärenz der Patientenführung weiter reduziert und eine Nachverfolgbarkeit über das Pharmakovigilanz-Register deutlich erschwert sei. Dazu siehe auch Bewertung der Einwände zum Absatz 2 und zu den weiteren Einwänden 3.6.4 und 3.6.8.

Die in Position B2 vorgesehene Regelung einer Weiterleitung der Informationen zum verwendeten Fertigarzneimittel bei Austausch in der Apotheke ist aus Sicht von Stellungnehmenden praktisch nicht umsetzbar, da es bislang an den vorhandenen IT-unterstützten Strukturen für eine sichere, datenschutzkonforme und automatisierte Datenkommunikation zwischen Arztpraxis und Apotheke fehle.

Es sei demnach unklar, auf welchem Wege die Information der verordnenden Ärzte über eine vorgenommene Ersetzung erfolgen solle und wie dies dokumentiert werden müsse. In diesem Zusammenhang wird auch angemerkt, dass die fehlenden Vorgaben für eine rechtskonforme Umsetzung der Pharmakovigilanz vor dem Hintergrund der durch das Krankenhauspflegeentlastungsgesetz (KHPfIEG) modifizierten gesetzlichen Regelungen zur digitalen Erfassung von Chargeninformationen im Rahmen der Telematikinfrastruktur umso gravierender wären. Dem Einwand, es bestünde keine Struktur für eine sichere Datenkommunikation zwischen Arztpraxis und Apotheke, ist entgegenzuhalten, dass bislang schon u. a. zur Abklärung unklarer Verordnungen gemäß § 17 Abs. 5 ApBetrO eine derartige

Kommunikation stattfinden muss. Generell wird davon ausgegangen, dass jeder Austausch zu vertraulichen Patientendaten über eine sichere Datenkommunikation erfolgt.

Für derartige Zusatzleistungen der Dokumentation und Informationsweitergabe wird aufgrund des erhöhten Aufwands zudem eine zusätzliche Vergütung durch die Kostenträger angeregt.

Der durch die EMA regelhaft festgelegte höhere Monitoringbedarf (*additional monitoring*, Kennzeichnung durch schwarzes Dreieck) für neu zugelassene Biologika steht einer Ersetzung von Biologika grundsätzlich nicht entgegen. Die Zulassung von Biosimilars erfolgt, wenn die zuständige Zulassungsbehörde im jeweiligen Zulassungsverfahren zu dem Ergebnis kommt, dass diese jeweils ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil mit den entsprechenden Referenzarzneimitteln aufweisen.

Durch die in § 40b vorgesehenen Regelungen zur Ersetzung von biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimitteln durch wirkstoffgleiche Arzneimittel bei parenteralen Zubereitungen entsteht keine neue Situation in der Apotheke, da diese bereits gemäß ApBetrO zur Kennzeichnung der hergestellten Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln verpflichtet ist. Nach § 14 Absatz 1 Satz 3 ApBetrO ist eine hergestellte Zubereitung mit dem konkret verwendeten Fertigarzneimittel (Handelsname), der Chargenbezeichnung und dem Namen des pharmazeutischen Unternehmers zu kennzeichnen.

Durch diese verpflichtende Kennzeichnung von parenteralen Zubereitungen ist demnach bereits ein vollständiger Informationstransfer an den Arzt oder die Ärztin gegeben. Da die von gegenständlicher Regelung betroffenen Biologika unmittelbar ärztlich appliziert werden, kann die Dokumentation von Handelsnamen und Charge des zur Anwendung kommenden biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels somit regelhaft auch durch den Arzt oder die Ärztin vorgenommen werden.

Darüber hinaus gibt der G-BA auf Grundlage seines Regelungsauftrags Hinweise zur Umstellung durch Ärzte sowie zur Ersetzung der verordneten biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimittel für parenterale Zubereitungen durch Apotheken; die Konkretisierung der Vorgaben zum Informationstransfer insbesondere bei einem Austausch wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter Fertigarzneimittel durch Apotheken sind jedoch nicht Gegenstand des Regelungsauftrags.

Die Dokumentation zur Gewährleistung der Pharmakovigilanz ist keine Voraussetzung, die einer Ersetzung von Biologika durch Apotheken gemäß § 40b entgegensteht. Außerhalb der Rücksprachemöglichkeiten im Rahmen des § 17 Absatz 5 ApBetrO sowie dem Medikationsplan ist aufgrund gesetzlicher Regelungen darüber hinaus kein Datenaustausch vom Apotheker an den verordnenden Arzt bzw. die verordnende Ärztin vorgesehen. Etwas anderes kann sich auch nicht aus den Anforderungen an die Pharmakovigilanz ergeben.

Die Aufnahme von Regelungen in § 40b zur Dokumentation und der Informationsweitergabe durch Apotheken ist vor diesem Hintergrund entbehrlich. Es wird kein zusätzlicher Absatz in die AM-RL übernommen. Daraus ist nicht abzuleiten, dass die Bedeutung der notwendigen Dokumentation zur Gewährleistung von Pharmakovigilanz nicht gewürdigt wird. Aus Sicht des G-BA ist dies aber keine Voraussetzung für eine Ersetzung von Biologika durch Apotheken wie sie § 40b vorsieht. Zur Sicherstellung der Nachverfolgbarkeit siehe auch die Bewertung zu Einwand 3.6.8.

3.5 Einwände zum Absatz 5

Biogen

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 die Möglichkeit der Nichtabgabe wirkstoffgleicher Arzneimittel bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung. Diese Regelung ist zu begrüßen.

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 oder Allergien des Versicherten. Über entsprechende Informationen verfügt der Pharmazeut jedoch nicht.

Letztlich hat ausschließlich der Arzt 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 Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln vom 20. August 2020 wird thematisiert, dass das pharmazeutische Personal über das vorliegende Verordnungsblatt hinaus keine Informationen hinsichtlich einer Umstellung oder Beibehaltung des verordneten Biologikums hat [52]. 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.

Zu Absatz 5 stimmen wir der Position B2 zu und lehnen eine Wirkstoffverordnung, welche sich aus einer uneingeschränkten Gültigkeit von § 129 Abs. 1 Satz 1 Nummer 1 für Biologika in parenteralen Zubereitungen ebenfalls mit ergeben würde, ab. [...] Folglich bleiben entsprechende Wirkstoffverordnungen unklare Verordnungen, die in der Apotheke nicht beliefert werden dürfen.

ABDA, AMK

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 Beschlusses vorsieht, bedarf es daher nicht und ist ebenso nicht in der Regelungskompetenz des G-BA.

BPI

Es besteht nach den derzeitigen Rahmenbedingungen eine hohe Retaxationsgefahr, wenn Apotheken die Substitution wegen „sonstiger Bedenken“ nicht durchführen. Dies geht zu Lasten der Patientensicherheit.

Es ist für die Sicherheit der Versicherten jedoch wichtig, dass Apotheken die individuelle Situation von Patientinnen und Patienten (bekannte Nebenwirkungen, Allergien, Unverträglichkeiten etc.) bei der Abgabe von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel) sachgerecht berücksichtigen können.

VZA

Die Regelung in Absatz 5 ist angesichts des Vorgehens einiger Krankenkassen im Wege der Nullretaxation bei geringsten Anlässen für die Apotheken in der Praxis so noch nicht umsetzbar. Der G-BA muss zur Kenntnis nehmen, dass es die Krankenkassen – ohne explizite Regelung zum Verbot einer Retaxation auf null – häufig nicht akzeptieren werden, wenn die Apotheke patientenindividuelle Gründe wie aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien des Versicherten oder eine „instabile Therapiesituation“ anführen werden. Absatz 5 muss daher retaxationssicher für die Apotheken ausgestaltet werden. Es könnte bspw. folgender Satz angefügt werden:

„Eine Retaxation gegenüber der Apotheke darf aus Gründen des Satzes 1 nicht ausgesprochen werden.“

In der mündlichen Anhörung wird ergänzend vorgetragen, dass gemäß Wortlaut der vorliegenden Regelung mit Verweis auf § 17 Absatz 5 ApBetrO nach Verständnis des VZA Apotheken eigeninitiativ von einer Ersetzung absehen könnten, wenn sich patientenindividuelle Aspekte ergäben. Üblicherweise sähe die Regelung der ApBetrO bei sonstigen Bedenken jedoch eine entsprechende Rücksprache mit dem Arzt vor.

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.

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

Die Position B2 gibt die Rechtslage korrekt wieder.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden begrüßen grundsätzlich die Möglichkeit für Apotheken aus patientenindividuellen Gründen von einer Ersetzung des verordneten Arzneimittels absehen zu können. Gleichzeitig wird in mehreren Stellungnahmen bezweifelt, dass dies durch Apotheken adäquat umgesetzt werden könne, da die Informationsgrundlage zu patientenindividuellen Aspekten für Apotheken – im Vergleich zum Arzt oder der Ärztin – auf Basis der Verordnung unzureichend sei, um eine zuverlässige Entscheidung für oder gegen eine Ersetzung treffen zu können.

Es wird vielfach angeregt, die Regelung dahingehend anzupassen, dass eine Sicherheit vor Retaxation bei Anwendung der sog. „pharmazeutischen Bedenken“ gewährleistet werde.

In einer Stellungnahme wird die vorliegende Regelung mit Blick auf die bereits von Gesetzes wegen in der ApBetrO angelegte Berechtigung zum Absehen von der Ersetzung eines Arzneimittels durch Apotheken abgelehnt, da dies insbesondere nicht durch die Regelungskompetenz des G-BA gedeckt sei.

Den Stellungnahmen ist im Ausgangspunkt zuzustimmen, dass ein Ausschluss der Ersetzung von Arzneimitteln aufgrund patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte in erster Linie vom Vertragsarzt im Rahmen seiner Ordnungsentscheidung zu beurteilen ist. 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. Zum Ausschluss der Ersetzung bei Verordnung durch den Arzt siehe auch Bewertung der Einwände unter 3.1.5.

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.

Die Ausgestaltung der Vertragsbedingungen ist – mit Blick auf die geforderte Sicherheit bei Geltendmachung der sog. „pharmazeutischen Bedenken“ – zwischen den beteiligten Vertragspartnern zu definieren und liegt nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA. Bei entsprechender Begründung durch die Apotheke hat der G-BA grundsätzlich davon auszugehen, dass das Absehen von der Ersetzung eines Arzneimittels im Ergebnis ohne Beanstandung bleibt.

3.6 Weitere Einwände

3.6.1 Fehlende Legaldefinition für Wirkstoffgleichheit (alle Absätze)

3.6.1.1 Unterstützung von Position A + B1

DGHO, gemeinsam mit BNHO

Beide Vorschläge sind für uns akzeptabel. Wir favorisieren B2: *im Wesentlichen gleiches ...*

Diese Terminologie soll im gesamten Text einheitlich sein.

3.6.1.2 Unterstützung von Position B2

AMGEN

Amgen befürwortet im ersten Teil die Position B2. Durch den Gesetzgeber (u. a. § 129 Abs. 1 SGB V) wird bereits zwischen den Begriffen „*wirkstoffgleich*“ und „*im Wesentlichen gleich*“ unterschieden. Biosimilare als hochkomplexe Arzneimittel unterscheiden sich deutlich von Generika. Daher können per se Biosimilare nur „*im Wesentlichen gleich*“ sein.

Biogen

In den tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung vom 6. Dezember 2022 schreiben Sie unter den Eckpunkten der Entscheidung „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.“ Da § 129 Absatz 1 Satz 12 von „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel“ spricht, sollte sich eben dieser Terminus konsequent im neu zu schaffenden § 40b der AM-RL wiederfinden lassen. Somit ist der Position B2 im vorliegenden Beschlusstext grundsätzlich gegenüber der Position A + B1 Vorrang zu gewähren. Eine Ausnahme hiervon stellt die zweite Gegenüberstellung im Absatz 3 dar.

[...] Absatz 3 Satz 1 ist unter Verwendung von Position B2 am Anfang des Satzes [...] nicht zu beanstanden.

Hexal

Im Bereich der Generika bezieht sich die Austauschbarkeit gemäß § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V ausschließlich auf wirkstoffgleiche Arzneimittel. Eine solche „Wirkstoffgleichheit“ im eigentlichen Sinne ist im Bereich der biologischen Arzneimittel anerkanntermaßen nicht vorstellbar.

Der Gesetzgeber hat daher in § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V klargestellt, dass sich „Wirkstoffgleichheit“ im Bereich der Biologika auf „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel“ bezieht. Für Biologika wollte der Gesetzgeber die Austauschbarkeit auf Apothekenebene somit für im Wesentlichen gleiche Arzneimittel eröffnen.

[...] Aufgrund ihrer Eigenart sind Biosimilars jedoch nur „ähnlich“ oder „vergleichbar“. Welche Biologika darüber hinaus unter therapeutischen Gesichtspunkten „im Wesentlichen gleich“ sind, wäre vom G-BA für die einzelnen Biologika eindeutig festzustellen gewesen im Sinne einer wirkstoffbezogenen Definition.

Ein dem gesetzgeberischen Auftrag gemäß § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V entsprechendes Vorgehen wird sich im Spannungsfeld zwischen dem vom G-BA verfolgten Ansatz und der

bisher bereits etablierten Praxis des SGB V bewegen, der zufolge bereits jetzt solche biotechnologisch hergestellten Arzneimittel gegeneinander austauschbar sind, die nicht nur bezugnehmend zugelassen worden sind, sondern sich zudem

- in den Ausgangsstoffen
- und im Herstellungsprozess

nicht unterscheiden (sog. „Bioidenticals“). Dieses Verständnis der „Wirkstoffgleichheit“ bei Biopharmazeutika ist so explizit in der § 9 Abs. 3 lit. a) der Rahmenvereinbarung nach § 129 Abs. 2 SGB V. Es entspricht zudem den diesbezüglichen Regelungen und der praktischen Anwendung beim Preismoratorium (§ 130a Abs. 3a SGB V) und beim Generikaabschlag (§ 130a Abs. 3b SGB V).

[...] Die Positionen A1 und B1 bezeichnen in den Absätzen 1 und 3 der Beschlussvorlage die potenziell auszutauschenden Arzneimittel als „wirkstoffgleich“, entgegen der Position B2, die im Sinne einer sprachlichen Differenzierung von Biologika und Generika den Begriff „im Wesentlichen gleich“ fordert. Wir befürworten klar die Position B2.

[...] Der Begriff der Wirkstoffgleichheit ist im SGB V nicht definiert und wird – vor allem etwa in Bezug auf das Festbetragsrecht, den Generikaabschlag und den Preismoratoriumsabschlag – auch teilweise unterschiedlich gehandhabt in der Umsetzung.

Der G-BA, der nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts als untergesetzlicher Normgeber tätig wird, verfügt nicht über die Kompetenz, entgegen der gesetzlichen Regelung des § 129 Abs. 1 S. 12 SGB V (die ihm aufgibt, eine Austauschbarkeit für im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel festzustellen) den Begriff der Wirkstoffgleichheit einzuführen und zu definieren.

Medice

Der Begriff „im Wesentlichen gleich“ ist sachgerecht zur Abgrenzung dieser besonderen Arzneimittelgruppe, auch im Hinblick auf weitere bereits geltende und parallel fortbestehende gesetzliche Regelungen. Der Begriff „wirkstoffgleich“ ist im Zusammenhang mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln hingegen irreführend und zu vermeiden.

ABDA, AMK

Hinsichtlich der Pflicht zur Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels für eine parenterale Zubereitung zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patienten, halten wir es für dringend geboten, dass es sich um ein im Wesentlichen gleiches, preisgünstiges (Position B2) [...] Arzneimittel handelt [...].

[...] Eine sprachliche Unterscheidung der dann im § 129 SGB V verwendeten Begrifflichkeiten „wirkstoffgleich“ für chemisch-synthetische Generika und „im Wesentlichen gleich“ für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel ist anzustreben.

BAH

In Position A+B1 wird im Zusammenhang mit der Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln der Begriff „wirkstoffgleich“ verwendet, ohne dass es für diese Definition im Zusammenhang mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln eine rechtliche Grundlage gibt und zudem die Wirkstoffe biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel aufgrund ihrer Molekülstruktur und ihres Herstellungsprozesse nicht gleich 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 nicht „wirkstoffgleich“ mit dem Referenzarzneimittel sein. Das wird bestärkt durch die amtliche Begründung (BT-Drucks. 19/8753, Seite 63) [56]: „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 [2] 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“ in Position A + B1 im Zusammenhang mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln bereits unbestimmt und daher abzulehnen. Diese Ablehnung wird erst recht durch die Begründung der Position A + B1 verstärkt: Der G-BA überträgt den Begriff „wirkstoffgleich“ gemäß § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b SGB V auf den Bereich der biologischen Arzneimittel als eine Konkretisierung im Zusammenhang mit den zur Stellungnahme gestellten § 40b Abs. 3 AM-RL. Zudem soll es lediglich als Ausgangspunkt einer Beurteilung für die Hinweise, welche Arzneimittel als „im Wesentlichen gleiche“ im Sinne des Gesetzes anzusehen seien dienen. „Wirkstoffgleich“ ist eben nicht mit „im Wesentlichen gleich“ gleichzusetzen und es gibt keine Not, hier nicht wie in Position B2 erfolgt, dies auch so zu benennen, nämlich aus der Definition heraus (s. o.) im Wesentlichen gleich, um der Abgrenzung von biotechnologisch hergestellten biologischen Wirkstoffen zu chemischen Wirkstoffen gerecht zu bleiben.

[...] Nachfolgend ist, wie oben bereits ausgeführt, hinsichtlich der Verwendung des Begriffes „wirkstoffgleich“ die Position B1 + B2 abzulehnen. Dies gilt im Verlauf des Beschlusstextes auch für Absatz 3.

BPI

Der BPI fordert dringend und grundsätzlich, den Begriff „wirkstoffgleich“ im Zusammenhang von Biopharmazeutika-Austauschbarkeit nicht zu verwenden. Denn Nachahmerpräparate von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln können niemals wirkstoffgleich sein, sondern nur im Wesentlichen gleich, und zwar im Hinblick auf die therapeutischen Folgen für Patientinnen und Patienten im Rahmen einer Therapie.

Das Wort „Bio“ im Namen tragen diese Arzneimittel, weil Hersteller sie in lebenden Systemen in aufwendigen Verfahren produzieren. Dieses biotechnologische Verfahren ist jedem Biopharmazeutikum eigen. Daraus ergeben sich sehr komplexe Substanzen, die aus mehrfach gefalteten Eiweißen und Zuckermolekülen bestehen. Diese besondere Komplexität macht es allerdings unmöglich, Biopharmazeutika ganz genau zu kopieren. Deshalb erreichen Hersteller der Nachahmerprodukte ähnliche, nie aber identische Varianten des Original-Arzneimittels. Bedingt durch diese Ähnlichkeit – im Englischen „similarity“ – werden diese Beinahe-Kopien aufgrund der Unterschiede zum Original-Biopharmazeutikum Biosimilars – im Kontext dieser AM-RL-Änderung „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel“ – genannt.

Pro Generika

Die Begrifflichkeit von im „Wesentlichen gleichen“ biologischen Arzneimitteln entstammt der sprachlichen Logik des § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V. Durch die Klarstellung, dass die Regelungen zum Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel („Generika“) des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nummer 1 und den Sätzen 2 bis 7 auch für „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel“ („Biosimilars“) gilt, macht der Gesetzgeber sprachlich den Unterschied zwischen Generika und Biosimilars deutlich.

Eine entsprechende Anwendung der Substitutionsregelung in § 129 Abs. 1 Satz 1 SGB V hätte der Gesetzgeber nicht anordnen müssen, wenn Biosimilars und ihre Referenzarzneimittel untereinander als wirkstoffgleich gelten, weil sie dann ohne weitere Regelung ohnehin der Substitutionsverpflichtung in § 129 Abs. 1 Satz 1 SGB V unterfallen wären. Dies bestätigen auch die Gesetzesmaterialien. Im damaligen Gesetzentwurf zum GSAV heißt es ausdrücklich:

„Biosimilars i. S. d. 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.“ [56]

Für etwaige Hinweise zur Austauschbarkeit wirkstoffgleicher Arzneimittel besteht kein Regelungsauftrag für den G-BA; vielmehr ist eine entsprechende Regelung in § 129 Abs. 1 Satz 4 SGB V bereits abschließend durch den Gesetzgeber vorgenommen worden. Mit dem explizit in § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V separat formulierten Auftrag an den G-BA die *„Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel“* zu regeln, macht der Gesetzgeber vielmehr deutlich, dass es sich um unterschiedliche Sachverhalte mit unterschiedlichem Regulierungsbedarf handelt.

Diese Unterscheidung entspricht auch der Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes (BSG). In seinem Urteil B 3 KR 11/17 R koppelt das BSG die Definition eines wirkstoffgleichen Arzneimittels, für das die Abschlagspflicht nach § 130a Abs. 3b S. 1 SGB V gilt, an einen identischen biotechnologischen Herstellungsprozess [57]. Dieser ist für Bioidenticals gegeben, nicht aber für Biosimilars.

Dieser Definition des BSG entsprechend wird der Begriff der „Wirkstoffgleichheit“ auch im Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V verwendet, um Bioidenticals von Biosimilars zu unterscheiden [58]. Hier heißt es in § 9 Abs. 3 lit. a:

„Wirkstoffgleich sind auch biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden.“

Der Rahmenvertrag ist gem. § 129 Abs. 1 Satz 1 SGB V maßgeblich für die Substitutionspflicht des Apothekers. Somit gelten für den Bereich der Apothekensubstitution die biotechnologischen Arzneimittel – mit Ausnahme der Bioidenticals – eben nicht als untereinander wirkstoffgleich.

Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass der Gesetzgeber durch die Verwendung des Begriffs der Wirkstoffgleichheit einen vom allgemein anerkannten Stand des Wissens abweichende Definition etablieren wollte. Vielmehr ist der G-BA hierbei an die arzneimittelrechtliche Beurteilung und den allgemeinen anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gebunden. Daraus ergibt sich zweifelsfrei, dass die biotechnologischen Referenzarzneimittel und ihre Biosimilars nicht untereinander wirkstoffgleich sind.

Eine Änderung dieser Beurteilung durch den G-BA im Kontext der Apothekensubstitution von biotechnologischen Referenzarzneimitteln ist somit unzulässig, da sie weder gesetzlich legitimiert ist noch nicht innerhalb der Regelungskompetenz des G-BA liegt.

vfa

Der Gesetzgeber unterscheidet klar zwischen *wirkstoffgleich* und *im Wesentlichen gleichen* Biopharmazeutika. Anders als bei chemisch-synthetischen Generika sind bei Biopharmazeutika nur sogenannte Bioidenticals wirkstoffgleich, in Bezug auf das Referenzarzneimittel sind Biosimilars hingegen nur im Wesentlichen gleich. Dies spiegelt sich bereits in den im Entwicklungs- und Zulassungsverfahren höheren klinischen Hürden und dem

57 BSG Urteil vom 20.12.2018, B 3 KR 11/17 R

58 GKV-SV, DAV: Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V

notwendigen Nachweis einer „Biosimilarität“ wider. Daher hält der vfa hier die konsequente Verwendung der Formulierung „*im Wesentlichen gleich*“ aus Position B2 für sachgerecht.

VZA

Hier ist begrifflich wiederum Position B2 zuzustimmen, da Biologika keine Generika sind.

AkdÄ

In den Tragenden Gründen wird für Position A + B1 ausgeführt, dass der G-BA 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 überträgt und diesen im Zusammenhang des § 40b Absatz 3 konkretisiert. 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.

Aus Sicht der AkdÄ wäre eine solche Übertragung inkonsequent und deshalb nicht zweckmäßig. Biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG, Biosimilar), deren Wirkstoffe den gleichen INN tragen, sind niemals *wirkstoffgleich* und werden auch im Rahmen der europäischen Gesetzgebung von der Europäischen Arzneimittelagentur oder Europäischen Kommission niemals als solche bezeichnet. Mit der vorgelegten Regelung nach § 40b AM-RL wird ein „Spagat“ versucht, damit die Vorgaben des § 129 Absatz 1 SGB V auch für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel gelten können. Dies ist möglicherweise die einzige *kurzfristige* Lösung, die der G-BA implementieren kann, allerdings entspricht sie weder der allgemein anerkannten wissenschaftlichen Nomenklatur noch den Bestimmungen der Richtlinie 2001/83/EG und konterkariert zudem die besondere Natur biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel, indem sie mit Generika gleichgestellt werden. Aus Sicht der AkdÄ sollte hier eine Anpassung des SGB V vorgenommen werden und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel ergänzt werden.

DGHO, gemeinsam mit BNHO

Beide Vorschläge sind für uns akzeptabel. Wir favorisieren B2: *im Wesentlichen gleiches ...*

Diese Terminologie soll im gesamten Text einheitlich sein.

DGOP, identisch mit SN der DKG

Bei der Umsetzung des gesetzlichen Auftrags sollte der G-BA daher zumindest behutsam vorgehen und insbesondere die folgenden Punkte berücksichtigen:

- Die Pflicht zur Umstellung vom Referenzarzneimittel zu einem im Wesentlichen gleichen, preisgünstigen Biosimilar darf nur bestehen, wenn das Biosimilar die gleichen Indikationen, sowie die gleiche Applikationsart besitzt

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen

Ein Austausch soll nur für „im Wesentlichen gleiche“ (Position B2) biotechnologisch hergestellte biologische Fertigarzneimittel bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung erfolgen [...].

3.6.1.3 Weitere Einwände

Viatrix

Nach § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 lit. b und Abs. 1 Satz 4 SGB V findet die Apothekensubstitution im ersten Schritt nur unter wirkstoffgleichen Arzneimitteln statt. Nach § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V ist die Ersetzungsregelung auch auf die im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel ausgeweitet worden.

Da der Gesetzgeber nur von einer „entsprechenden“ Anwendung spricht, macht dies deutlich, dass Biosimilars und ihre Referenzarzneimittel gerade nicht untereinander wirkstoffgleich sind. Deshalb hieß es in der Begründung zum Gesetzentwurf zum GSAV ausdrücklich: „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.“ [56]

Vordergründig könnte man zwar § 40b Abs. 1 Satz 1 und Abs. 3 Satz 1 AM-RL so verstehen, dass nach Auffassung des G-BA die Biosimilars und ihre Referenzarzneimittel wirkstoffgleich sind. In den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 06.12.2022 macht der G-BA aber z. B. auf den Seiten 4 und 7 deutlich, dass er durch die Gleichstellung nur die Begrifflichkeit in der gesetzlichen Systematik des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 lit. b SGB V aufgreifen wollte.

Demzufolge ergibt sich die Austauschbefugnis des Apothekers für die biotechnologischen Arzneimittel erst aus § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V.

Bewertung zu den Einwänden 3.6.1.1 bis 3.6.1.3:

Die Stellungnehmenden sprechen sich dafür aus, in den Regelungen den Begriff „im Wesentlichen gleich“ zu verwenden. Biosimilars würden sich u. a. im Herstellungsprozess und im Zulassungsverfahren deutlich von Generika unterscheiden, so dass grundsätzlich nicht von einer Wirkstoffgleichheit, sondern lediglich von Ähnlichkeit ausgegangen werden könne. Eine annähernde Identität von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln bestünde nur für bezugnehmend zugelassene Arzneimittel, die sich zudem in den Ausgangsstoffen und im Herstellungsprozess nicht unterscheiden.

Aus Sicht der Stellungnehmenden mache der Gesetzgeber mit dem in § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V formulierten Auftrag an den G-BA sprachlich den Unterschied zwischen Generika und Biosimilars deutlich und stelle zudem klar, dass es sich um unterschiedliche Sachverhalte mit unterschiedlichem Regulierungsbedarf handle – insbesondere, da nur von einer „entsprechenden“ Anwendung der Regelungen die Rede sei. Dies werde auch in der Begründung zum Gesetzentwurf des GSAV (BT-Drucks. 19/8753, Seite 63) sowie durch den Verweis in § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V auf Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (ebenso § 24b Abs. 5 AMG) deutlich. Eine abweichende Definition der Begrifflichkeiten durch den G-BA sei weder gesetzlich legitimiert noch liege diese innerhalb seiner Regelungskompetenz.

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit sowie gemäß § 129 Absatz 1a Sätze 5 und 6 (neu) SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zunächst für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten zu geben.

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.

3.6.2 Mangelnde Umsetzung bzw. Überschreitung des gesetzlichen Regelungsauftrags

Hexal

Die Basis für den vorliegenden Beschlussentwurf bildet § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V, in dem es heißt, dass die „Regelungen für preisgünstige Arzneimittel nach Satz 1 Nummer 1 und den Sätzen 2 bis 7 [...] entsprechend für im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel [gelten], für die der Gemeinsame Bundesausschuss [...] eine Austauschbarkeit in Bezug auf ein biologisches Referenzarzneimittel festgestellt hat“. Dies entspricht einer Übertragung der Regelung zur automatischen Austauschbarkeit in der Apotheke, wie sie aktuell bei generischen Fertigarzneimitteln Anwendung findet.

Für den Bereich der parenteralen Zubereitungen ist die Gleichstellung mit generischen Fertigarzneimitteln in der Fassung des vorliegenden Beschlusses aus mehreren Gründen nicht rechtskonform.

[...] Der G-BA hat dies im Beschlussentwurf umgesetzt, indem er grundsätzlich Biosimilars in der parenteralen Zubereitung zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung und ihre Referenzprodukte – bzw. Biosimilars, die unter Bezugnahme auf dieselben Referenzprodukte zugelassen wurden – für gegeneinander austauschbar erklärt hat.

[...] Hätte der Gesetzgeber gewollt, dass sämtliche Biosimilars und ihre Referenzprodukte – bzw. Biosimilars, die unter Bezugnahme auf dieselben Referenzprodukte zugelassen wurden – grundsätzlich gegeneinander austauschbar sein sollen, so hätte der Gesetzgeber dies selbst so festlegen können.

Es genügen folglich keine abstrakten Formulierungen zur Austauschbarkeit; erforderlich ist eine für jeden Wirkstoff erfolgende Prüfung im Einzelfall hinsichtlich einer möglichen zukünftigen Austauschbarkeit gemäß dem klar geäußerten Auftrag des Gesetzgebers. Genau diese Notwendigkeit einer konkreten Benennung kommt der G-BA aber nicht nach. Im

Gegenteil: Ausweislich der Tragenden Gründe hält er selbst die Listung in Anlage VIIa der AM-RL nicht für „abschließend“ und somit nicht verbindlich.

Insgesamt kommt der G-BA somit seinem Regelungsauftrag nicht oder zumindest nur unzureichend nach.

Pfizer

Eine zentrale Frage des vorliegenden Beschlusses ist, welche Voraussetzungen an die vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorzunehmende Feststellung der Austauschbarkeit eines biologischen Referenzarzneimittels zu Biosimilars zu knüpfen sind. In der Sache geht es darum, wann zwischen einem biologischen Referenzarzneimittel und seinen Biosimilars aus sozialrechtlicher Perspektive von einer hinreichend gleichen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ausgegangen werden kann, die eine automatische Substitution durch Apotheken unter dem Gesichtspunkt der Arzneimitteltherapiesicherheit als vertretbar erscheinen lässt.

In dieser Hinsicht ist von vornherein der gesetzliche Austauschmechanismus bei Biologika zu beachten: Der zum 16. August 2022 in Kraft getretene § 129 Abs. 1 Satz 12 SGB V sieht sinngemäß vor, 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.“ Die für Generika geltende automatische Substitution durch Apotheken wird also nicht einfach auf biologische Arzneimittel übertragen. Stattdessen sieht der Gesetzgeber eine Umkehrung des für Generika geltenden Regel-Ausnahme-Verhältnisses vor:

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 Gemeinsamen Bundesausschuss 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 Gemeinsame Bundesausschuss die Austauschbarkeit eines bestimmten biologischen Referenzarzneimittels durch andere Biologika ausdrücklich festgestellt hat (Substitutionsverbot mit Erlaubnisvorbehalt).

Für diejenigen biologischen Referenzarzneimittel, deren Austauschbarkeit zuvor vom Gemeinsamen Bundesausschuss 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 gesetzliche Ausnahmecharakter muss sich daher auch in den Hinweisen des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschuss – wie bei jedem Ausnahmeregime – eng und strikt am Wortlaut orientiert auszulegen und anzuwenden sind.

Viatrix

Diese Regelung hatte den vorher geltenden Auftrag ersetzt, nach dem der G-BA bereits bis zum 16. August 2022 in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben hatte.

In der Gesetzesbegründung für die Neuregelung wird hervorgehoben, dass im Rahmen des vom G-BA durchgeführten Stellungnahmeverfahrens zum vormaligen Entwurf eines § 40b (neu) die Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, die Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen und die Berufsvertretungen der Apotheker erhebliche Einwände dargelegt hatten, die einer genauen Überprüfung durch den G-BA bedürfen. Des Weiteren wird ausgeführt: „Um die Stellungnahmen mit der gebotenen Sorgfalt auszuwerten und den darin geäußerten Anliegen ausreichend Rechnung tragen zu können, wird die Frist um ein Jahr auf den 16. August 2023 verlängert. Darüber hinaus wird der Regelungsauftrag konkretisiert. In einem ersten Schritt soll der G-BA zeitnah innerhalb der verlängerten Frist zunächst Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten geben.“ [59]

Bereits in der Begründung zur ursprünglichen Regelung wurde dargelegt, dass mit dieser Vorschrift „keine automatische Austauschbarkeit“ einhergeht. Voraussetzung für einen aut-idem-Austausch eines Biosimilars ist vielmehr eine vorherige Feststellung der Austauschbarkeit durch den G-BA in seinen Richtlinien.

Insbesondere wurde für das Inkrafttreten des aut-idem-Austauschs auf Apothekenebene bereits zum damaligen Zeitpunkt 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.“ [56]

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.

[...] Die vom Gesetzgeber intendierte medizinisch-pharmazeutisch differenzierte Umsetzung lässt der Entwurf vermissen. Eine vom Gesetzgeber erwartete Sammlung und Bewertung von Erfahrungen aus der Versorgungspraxis sowie die angekündigte Überprüfung der Einwände zur Substitution liegt ebenfalls nicht vor.

Dies ist auch nicht verwunderlich, stammen doch die erwähnten Einwände im Wesentlichen aus der Anhörung vom 19. Juli 2022, während der hier vorliegende Entwurf kaum 4 Monate später veröffentlicht wurde.

VZA

[...] Aus § 129 Abs. 1a Sätze 5 und 6 SGB V geht damit weiterhin hervor, dass sich der G-BA mit der Austauschbarkeit von – regelmäßig hochpreisigen – Referenzarzneimitteln und ihren zulassungstechnisch bezugnehmenden Biosimilars zu befassen hat.

Ein Austausch zwischen Biosimilars untereinander gehört nicht zum Regelungsauftrag des G-BA. Der im Gesetz verwendete Begriff des „Referenzarzneimittels“ ist eindeutig und wird in der gesamten wissenschaftlichen Literatur für die biotechnologisch hergestellten „Originalarzneimittel“ verwendet.

Betrachtet man den jüngsten Abschlagsbeschluss zur Anlage 3 zur Hilfstaxe zum September 2022 so wird deutlich, dass es im Verhältnis Referenzarzneimittel und bezugnehmend zugelassene Biosimilars ggf. noch Einsparpotentiale gibt: Während sämtliche Bevacizumab- und Rituximab-Biosimilars mit einem Abschlag in Höhe von 58,5 % des Listenpreises und alle

Trastuzumab-Biosimilars mit einem Abschlag in Höhe von 67,5 % gegenüber den Kassen abzurechnen sind, gilt für die Referenzarzneimittel weiterhin ein Abschlag in Höhe von 1 % (Avastin und Herceptin) bzw. 4,2 % (Mabthera) des Listenpreises.

Es ist gesetzlich festgelegt, dass nur bei verbindlicher Feststellung des G-BA überhaupt nur eine Austauschmöglichkeit eines Referenzarzneimittels durch ein zulassungstechnisch bezugnehmendes Biosimilars in der Apotheke eröffnet wird.

[...] Daraus folgt zunächst, dass ohne konkrete und verbindliche Feststellung des G-BA zur Austauschbarkeit eines biologischen Referenzarzneimittels in der Apotheke von vornherein kein Biosimilar statt des ärztlich verordneten Referenzarzneimittels in einer parenteralen Zubereitung eingesetzt werden kann.

D. h., der Gesetzgeber erwartet jeweils eine konkrete Entscheidung seitens des G-BA, ob ein ärztlich verordnetes Referenzarzneimittel unter der Werkbank im Reinraumlabor durch ein bezugnehmend zugelassenes Biosimilar substituiert werden darf oder nicht. Aus diesem Grund ist dem G-BA auch das Einsichtsrecht in die Zulassungsunterlagen gewährt worden, § 129 Abs. 1a S. 7 SGB V.

Die einzelne herstellende Apotheke darf demnach die ärztlich getroffene Entscheidung für ein konkretes Referenzarzneimittel nur dann im Wege der Substitution durch ein Biosimilar ändern, wenn es dazu eine konkrete pharmakotherapeutisch fundierte Entscheidung des G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie gibt.

Hat der Arzt hingegen dem § 40a der Arzneimittel-Richtlinie folgend schon ein regelmäßig preisgünstiges Biosimilar verordnet, besteht nach der gesetzlichen Konzeption kein Spielraum für die herstellende Apotheke diese ärztliche Entscheidung zu revidieren. Die Therapiehoheit bleibt in diesem Fall bei den Ärzten. Das muss auch die G-BA-Entscheidung spiegeln.

[...] Der Auftrag des G-BA lautet ausdrücklich – erstens – biologische Referenzarzneimittel und dazu austauschbare Biosimilars – zweitens – unter Berücksichtigung der therapeutischen Vergleichbarkeit wissenschaftlich fundiert zu identifizieren und verbindlich aufzulisten.

Der G-BA hat – drittens – keine Kompetenz, den Austausch zwischen Biosimilars untereinander zu regeln.

Er hat zudem – viertens – keine Kompetenz, Abgabevorschriften aus dem Bereich der Fertigarzneimittel auf parenteralen Zubereitungen zu übertragen.

Die Regelungskompetenzen zur Wirtschaftlichkeit liegen im Bereich der parenteralen Zubereitungen – fünftens – beim GKV-SV und dem DAV mit dem Instrument der Anlage 3 zur Hilfstaxe.

Der G-BA muss – sechstens – respektieren, dass der Gesetzgeber vorgibt, dass die herstellenden Apotheken durch die hier zu treffende Richtlinienentscheidung ein Recht zur Substitution eines teureren Referenzarzneimittels gegen ein preisgünstigeres Biosimilar erhalten. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit werden die Apotheken von diesem Recht im Rahmen der Regelungen der Anlage 3 zur Hilfstaxe Gebrauch machen.

Eine angeordnete gesetzliche Pflicht zum Einsatz bestimmter Biologika von rabattvertragsgebundenen Herstellern greift für die Apotheken hingegen erst im Falle von einheitlich und gemeinsam geschlossenen Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8a SGB V, sollten die Krankenkassen diese Rabattverträge neben dem Abschlagsregime der Anlage 3 zur Hilfstaxe für erforderlich halten.

DGRh

Wir gehen davon aus, dass der formulierte Beschluss aus dem Bereich der Rheumatologie auf die Wirkstoffe Infliximab und Rituximab zielt (die derzeit einzigen i. v. applizierten Biologika in der Rheumatologie, für die Biosimilars zugelassen sind). Allerdings vermissen wir in dem Beschluss eine konkrete Benennung der betreffenden Fertigarzneimittel.

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

In der Gesamtschau bitten wir den G-BA dringend darum, sich im Rahmen seines Regelungsauftrages zu bewegen. Wenn dem Rechnung getragen würde kann das nach unserer festen Überzeugung nur dazu führen, dass es ein Recht jedoch keine Verpflichtung zur (einmaligen bzw. versorgungsseitig begründeten) Substitution von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars in Apotheken geben kann, wenn der G-BA die Austauschbarkeit auf Substanzebene aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt hat. Weiterhin bitten wir darum die Regelungen retaxationssicher auszugestalten.

In der mündlichen Anhörung wird ausgeführt, dass entsprechend der Gesetzssystematik Versicherten zunächst durch Ärztinnen und Ärzte möglichst ein biosimilares Produkt verordnet werden sollte und nun in einem weiteren Schritt Apotheken ergänzend in den Fällen switchen sollten, in denen weiterhin ein Referenzarzneimittel verordnet werde, um auch dort noch Wirtschaftlichkeitsreserven zu heben.

Bewertung:

Den Stellungnehmern kann nicht darin zugestimmt werden, dass die Umsetzung des Regelungsauftrags nicht von der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage gedeckt wäre. Der Gesetzesauftrag zielt darauf, „den Austausch biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel sowie wirkstoffgleicher / im Wesentlichen gleicher biologischer Arzneimittel“ auf Grundlage ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zu regeln (BT-Drucks. 19/8753, S. 63).

Nach Auffassung des G-BA lässt sich aus dem Wortlaut des Gesetzesauftrags nichts anderes ableiten. Insbesondere lässt sich 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. 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 verwendet 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.

Nach der Zulassung kann es auch innerhalb eines Arzneimittels zu Änderungen kommen (Mikroheterogenität durch z. B. Änderungen in der Herstellung wie Wechsel der Zelllinie für die Produktion), die jeweils durch die zuständige Zulassungsbehörde geprüft und freigegeben werden. Bei größeren Änderungen kann sich ein ähnliches Verhältnis zwischen neuer und vorhergehender Version des Referenzarzneimittels wie zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel ergeben, so dass es auch beim Ausbleiben einer Ersetzung durch Apotheken zu „Umstellungen“ kommen kann. Auch über diese „Umstellungen“ werden die Patienten letztendlich nicht informiert. Die EMA beschreibt in ihrem Leitfaden für medizinische Fachkräfte die bei Biologika bestehende Mikroheterogenität und kommt zu dem Schluss, dass durch die Kontrollen der Zulassungsbehörden die Variabilität zwischen Chargen gering ist und Sicherheit und Wirksamkeit nicht beeinträchtigt sind [16]. Daraus lässt sich aus Sicht des G-BA in Analogie die Sicherheit bei Ersetzungen durch Apotheken zwischen Referenzarzneimitteln und Biosimilars sowie Biosimilars (mit identischem Referenzarzneimittel) untereinander ableiten. Dieses Verständnis des G-BA wird nicht zuletzt durch das Statement der EMA zur Interchangeability [35] gestützt. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

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.

Es liegt zudem im normgeberischen Ermessen des G-BA diese „Hinweise“ abstrakt generell durch die Vorgaben zur wirtschaftlichen Abgabe durch Apotheken mit § 40b AM-RL zu regeln und Anlage VIIa zur AM-RL mit Informationen zu den Zulassungszusammenhängen einzubeziehen.

Siehe außerdem Bewertung der Einwände zu den Absätzen 1 bis 3 sowie zu den weiteren Einwänden 3.6.4 und 3.6.5.

Mit den Einwänden hat der G-BA sich in Teilen bereits in den Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a und dem Beschluss vom 19. November 2021 zur Erstfassung der Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) zur AM-RL befasst; es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in den Zusammenfassenden Dokumentationen zu den entsprechenden Verfahren verwiesen (verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/> und <https://www.g-ba.de/beschluesse/5132/>).

3.6.3 Substitution in Apotheken bei Biopharmazeutika kein adäquates Mittel

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (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.

Biologika sind in einem gestuften Therapieschema keine 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 in einem vertrauensvollen Verhältnis und geschützten Raum gründlich informieren, begleiten und im Sinne der Pharmakovigilanz dokumentieren. Eine Verunsicherung der Patienten durch die automatische Substitution ohne das Mitwirken des Arztes, muss daher verhindert werden. Dies gilt sowohl für neue als auch für therapieerfahrene Biologika-Patienten. Viele Studien zeigen, wie wichtig diese Beratung durch den Arzt ist, um Nocebo-Effekte zu verhindern und Therapieabbrüche durch den Patienten aufgrund von subjektiv empfundener Abnahme der Wirksamkeit und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden. [60]

Auch in Zukunft darf der Austausch von Biologika in der Apotheke nicht ohne das Wissen und Zustimmung des behandelnden Arztes, unter Einbeziehung des Patienten, stattfinden.

[...] Neben medizinischen und sicherheitsrelevanten Aspekten müssen allerdings auch ethische Aspekte in die Beurteilung der automatischen Substitution einfließen. Grundsätzlich kann ein Wirkverlust aufgrund einer nicht medizinisch bedingten Umstellung eklatante Folgen für den Patienten haben; dies gilt für alle Patienten und für Mortalität wie Morbidität gleichermaßen. Dieser Gefahr dürfen Patienten nicht aus rein wirtschaftlichen Gesichtspunkten ausgesetzt werden.

Es bedarf einer wissenschaftlichen Risikobewertung durch den G-BA, welche direkten und indirekten Kosten im Gesundheitssystem entstehen, wenn es zu Nocebo-Effekten, Therapieabbrüchen, Nebenwirkungen oder weiteren negativen Folgen durch die automatische Substitution kommt. Es müssen dabei nicht nur irreversible Gesundheitsschäden betrachtet werden, sondern auch die indirekten Folgen wie psychische Belastung der Patienten, Arbeitsausfälle (körperlich & psychisch bedingt) oder Folgebehandlungen bei Wirkverlust.

AMGEN

Biopharmazeutika sind hochkomplexe Arzneimittel und werden häufig bei schweren (chronischen) Erkrankungen eingesetzt. Für den Therapieerfolg ist eine engmaschige ärztliche Begleitung erforderlich. Die Erkrankung als auch die Therapieziele sind dem Apotheker bzw. der Apothekerin jedoch bei der Auswahl des Biosimilars in der Regel nicht bekannt. Auch die Vertreterinnen und Vertreter der Ärzteschaft und der Patientenschaft sehen das Gespräch mit dem Arzt bzw. der Ärztin als dringend erforderlich, wie bspw. die BAG Selbsthilfe in ihrer Stellungnahme zur Anhörung zum GKV-Finanzstabilisierungsgesetz betont [61].

Hexal

In der Stellungnahme zum Verfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken vom 12. April 2022 haben wir bereits darauf hingewiesen, dass sich die §§ 40a und 40b in der

60 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.

61 BAG Selbsthilfe (2022): Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Fraktionen SPD, BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN und FDP. Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz – GKVFinStG) (BT-Drucksache 20/3448).

Kombination als Steuerungsinstrumente ergänzen sollten [62]. Der vorliegende Beschlussentwurf zum neuen § 40b der AM-RL wird nach wie vor einer ergänzenden Regulierung zum § 40a nicht gerecht, welche eine Versorgungsebene widerspiegeln sollte, die einer ärztlichen Verordnungsebene nachgelagert ist.

Nach § 40a kann der Arzt eine wirtschaftliche Verordnung von biologischen Arzneimitteln treffen, in dem er Vereinbarungen nach § 130a Abs. 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse des Versicherten berücksichtigt. Sollte für den für die Therapie gewählten Wirkstoff eine entsprechende Vereinbarung vorliegen, ist der Arzt in der Lage, sowohl die individuelle Therapiesituation des Patienten als auch die Ansprüche an eine wirtschaftliche Verordnung in die Verordnungsentscheidung einfließen zu lassen. Eine in Bezug auf den Patienten und die Wirtschaftlichkeit ganzheitlich getroffene ärztliche Entscheidung bedarf keiner weiteren ökonomischen Bewertung in der Apotheke mit dem immanenten Risiko, dass die initiale ärztliche Entscheidung auf Kosten des Therapieerfolgs für den Patienten konterkariert wird.

Für die Beurteilung der individuellen Therapiesituation spielen zudem viele Faktoren eine Rolle, wie z. B. vorhandene Begleittherapien, Komorbiditäten, Vorerkrankungen, Allergien und Unverträglichkeiten. Im § 40b ist weiterhin vorgesehen, dass auch der Apotheker aufgrund von in der Vergangenheit aufgetretenen Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten, Allergien oder einer instabilen Therapiesituation von einem Austausch absehen kann. Das komplette Bild der ärztlichen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der dafür relevanten individuellen Faktoren ist für den Apotheker bei der Abgabe des Arzneimittels allerdings nicht vollumfänglich nachvollziehbar.

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 schaden der Adhärenz beim Patienten 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.

ADKA

Die ADKA lehnt die vorgelegte Version für § 40b zum Austausch von biotechnologisch hergestellten *biologischen (?)* Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung grundsätzlich ab.

[...] In dem besonders sensiblen Patientenkollektiv der Biosimilars spielt der Noceboeffekt eine nicht zu unterschätzende Rolle und kann zu mangelnder Therapieadhärenz bei den Patienten führen. Jede Umstellung von Biologika muss daher von einer Information und

Schulung der Patienten begleitet werden, was auch zeitliche Ressourcen beansprucht, die weder bei den Ärzten noch bei den Apothekern vorhanden sind. Der Zeitaufwand für die zusätzlichen Dokumentations- und Beratungsaufgaben müsste den Beteiligten auf jeden Fall adäquat vergütet werden.

BAH

Zudem ist grundsätzlich die Substitution von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung durch Apotheken abzulehnen, da die Intention, weitere wirtschaftliche Reserven abzuschöpfen, verfehlt wird. Bereits durch die bestehenden Arzneimittelversorgungsverträge [63] nach § 84 SGB V sowie den vereinbarten Abschlägen in der Hilfstaxe 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.

BDOC

Zusammenfassend ergibt sich aus den Therapieerfahrungen der Augenärzte die unbedingte Notwendigkeit, dass ein Austausch von Arzneimitteln in jedem Fall vom behandelnden Arzt verantwortet werden muss. Der Augenarzt kann nicht die Verantwortung für den Austausch eines Medikaments durch den Apotheker übernehmen müssen, welches er dann in das Auge eines Patienten operativ einbringen soll.

Ein Austausch durch den mit der Therapie und dem individuellen Ansprechen auf die diversen Medikamente nicht vertrauten Apotheker gefährdet unter Umständen den Therapieerfolg. Mindestens eine aut-idem Kompetenz muss in jedem Einzelfall beim Arzt verbleiben.

BPI

Es muss im Sinne einer optimalen Patientenversorgung darauf geachtet werden, dass die geplanten Regelungen zum automatischen Austausch in Apotheken von Biopharmazeutika-Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen parenteralen Anwendung die Therapiehoheit des Arztes/der Ärztin nicht einseitig zugunsten der Hebung weiterer Wirtschaftlichkeitspotentiale einschränken oder beschneiden. Eine restriktive Ausgestaltung der Umsetzungsregelungen ist auch zur Wahrung der Adhärenz und der Nach- und Rückverfolgbarkeit eventueller unerwünschter Arzneimittelwirkungen (uAW) bei diesen hochkomplexen Molekülen wichtig.

Pro Generika

Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) [64] wurde die Frist für die Festlegung der Hinweise für die Austauschbarkeit von im Wesentlichen gleichen biologischen Arzneimitteln (Biosimilars) mit Verweisen auf die möglichen Risiken für die Versorgung und die Patientensicherheit um ein Jahr verlängert, verbunden mit der Erwartung, dass nach dem Inkrafttreten der automatischen Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke die weitere Entwicklung kritisch begleitet und evaluiert wird [59].

Der Regelungsauftrag an den G-BA wurde zugleich dahingehend spezifiziert, dass zunächst Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten erstellt werden sollen.

Nach Auffassung von Pro Generika müssen hierbei den in der Gesetzesbegründung benannten Bedenken hinsichtlich möglicher Risiken für die Versorgung und die Patientensicherheit in besonderem Maße Aufmerksamkeit gewidmet werden.

63 GKV-SV und KBV: Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V – Arzneimittel, Stand 29. September 2022.

64 BGBl. 2022 Teil I Nr. 42, S. 1990-2001, 11.11.2022: Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz)

Zugleich begrüßen wir den vom G-BA verfolgten Ansatz – auch jenseits seiner Regelungszuständigkeit – die Widerspruchsfreiheit von wirtschaftlicher Verordnungsweise und medizinisch begründeter Ausschlüsse der Substitution zu betonen.

Die Stellungnahme ist dennoch nicht als Befürwortung der Substitution von biologischen Arzneimitteln in parenteralen Zubereitungen zu verstehen. Vielmehr ist diese u. E. 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.

Die Stellungnahme verfolgt allein den Zweck, einen Beitrag zu leisten, die erwartbaren Risiken der Regelung zu minimieren.

[...] Ärztlich vorgenommene Ein- und Umstellungen auf Biosimilars tragen heute wie selbstverständlich zu einer kostengünstigeren Versorgung mit biologischen Arzneimitteln bei. Hierbei haben viele Akteure dazu beigetragen, den ärztlichen und patientenseitigen Informationsbedarf zu decken und etwaige Vorbehalte sachlich auszuräumen. Auf diese Weise konnte die inzwischen hohe Akzeptanz des Einsatzes von Biosimilars herbeigeführt werden.

Hierzu gehört letztlich auch ein offener Umgang mit den Grenzen der Austauschbarkeit, die patientenindividuell sein mögen oder auch in zulassungsrechtlichen Grenzen der Austauschbarkeit begründet sind. Dieser offene Umgang ist Basis für Vertrauen in die Möglichkeiten, die durch den Einsatz von Biosimilars eröffnet werden.

Um die erreichte Akzeptanz von Biosimilars nicht zu gefährden, sollte es Anspruch des G-BA sein, aktiv dem Eindruck entgegenzuwirken, dass der Wunsch nach Einsparungen nicht dazu führt, medizinische und zulassungsrechtliche Grenzen der Austauschbarkeit zu überschreiten.

AkdÄ

Biosimilars können einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Patienten mit Biologika und zur Kostenreduktion in unserem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem leisten. Die Entscheidung zum Einsatz eines Biosimilars sollte aus Sicht der AkdÄ ausschließlich vom behandelnden Arzt getroffen werden. Einem Austausch biologischer Arzneimittel zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung als parenterale Zubereitungen in der Apotheke wird zugestimmt, sofern es sichergestellt werden kann, dass die Patientenadhärenz sowie Therapietreue und damit der Behandlungserfolg nicht negativ beeinflusst werden. Ein wesentlicher Punkt bei der Substitution biologischer Arzneimittel muss weiterhin die ausführliche Information und Beratung der Patienten sein, um negative Effekte, wie z. B. Nocebo-Effekte, zu begrenzen bzw. zu vermeiden.

Dem ist auch bei der aktuell vorgelegten Änderung der AM-RL Rechnung zu tragen. Die Regelungen im § 40b der AM-RL (neu) dürfen ärztliche Verordnungsentscheidungen nicht in Frage stellen bzw. verändern und müssen der Ärzteschaft einen ausreichenden Spielraum für evidenzbasierte, zweckmäßige Therapie mit Biologika und Biosimilars gewähren.

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).

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen

[...] Diese Patient*innen aus dem gastroenterologischen, rheumatologischen oder dermatologischen Bereich sind lebenslang von den entsprechenden Krankheiten betroffen. Sie zeigen häufig ein wechselndes Muster von immer wieder auftretender Aktivität und auch (zeitweisen) Remissionsphasen. Diese gehen allerdings mit ausgeprägten Beeinträchtigungen einerseits körperlicher Beschwerden und der Leistungsfähigkeit der Patient*innen sowie andererseits auch einer Einschränkung der Lebensqualität und Teilhabestörungen mit Beeinträchtigungen im psychosozialen Bereich einher. Das wesentliche Behandlungsziel ist deshalb die Einleitung und Erhaltung einer steroidfreien Remission, bzw. einer klinischen Erscheinungsfreiheit bei der Psoriasis sowie das Erreichen einer weitgehenden normalen Lebensqualität.

Zum Erreichen dieser Therapieziele spielen bei einem relevanten Anteil dieser Patienten auch biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (Biologika) oder „small molecules“ eine nicht wegzudenkende Rolle. 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) [65,66]. 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 [15] 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 [67]. Allerdings wurden in dieser Studie keine multiplen Wechsel durchgeführt und die Wechsel nur auf wenige Substanzen beschränkt.

65 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.

66 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.

67 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.

[...] Der G-BA hat in seinem ersten Beschluss vom August 2020 zum Austausch durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bereits festgestellt, dass bei der Verordnung von Biologika ein erhöhter Aufklärungsbedarf der Patient*innen bzw. Betroffenen besteht, um die Adhärenz zur entsprechenden Therapie aufrechtzuerhalten und Nocebo-Effekte, d. h. eine negative Erwartungshaltung durch einen Austausch der Medikamente verbunden mit einer schlechteren Effektivität der Medikation und Anwendungsfehler in der Verabreichung der Substanzen durch verschiedene Geräte (Devices), wie Pens oder Fertigspritzen, zu vermeiden.

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

Unter Bezug auf unsere Stellungnahme vom 22.05.22 zur damaligen Beschlussvorlage möchten wir betonen, 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, sofern der G-BA eine Austauschbarkeit auf Substanzebene festgestellt hat.

[...] Die nach dem modifizierten Regelungsauftrag aus § 129 Abs. 1a S. 5 SGB V in der Beschlussvorlage vorgeschlagenen Regelungen führen nach aktueller Rechtslage i. V. m. § 130a Abs. 8a zu einer Diskriminierung von Krebspatienten, da sich der Austausch aktuell auf lediglich 3 Substanzen mit onkologischen Indikationen beschränken kann. Schon deshalb steht die Beschlussvorlage im diametralen Widerspruch zur sonstigen Regelungspraxis des G-BA, die übergeordnete, keinesfalls jedoch indikationsbezogene und einzelne Patientengruppen diskriminierende Vorgaben erkennen lässt.

Dazu kommen die seit Monaten, teilweise seit Jahren anhaltenden und sich wiederholenden Lieferengpässe und -abrisse generischer aber essentieller Krebsmedikamente. Wir halten es daher für dringend geboten, auf die möglichen Konsequenzen für die Patientenversorgung hinzuweisen, die sich aus dem Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Referenzarzneimittel durch Biosimilars) insbesondere in parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung durch Apotheken ergeben werden.

[...] Vor diesem Hintergrund ist der Austausch von biologischen Arzneimitteln durch Apotheken in Indikationsbereichen mit potentiell letalen Konsequenzen für die Patientinnen und Patienten und besonders 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.

Bewertung:

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt der G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 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.

Bei Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG wird durch die zuständige Zulassungsbehörde festgestellt, dass dieses ein jeweils vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Verhältnis zu dem Referenzarzneimittel aufweist. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist zudem 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.

Nach der Zulassung kann es auch innerhalb eines Arzneimittels zu Änderungen kommen (Mikroheterogenität durch z. B. Änderungen in der Herstellung wie Wechsel der Zelllinie für die Produktion), die jeweils durch die zuständige Zulassungsbehörde geprüft und freigegeben werden. Bei größeren Änderungen kann sich ein ähnliches Verhältnis zwischen neuer und vorhergehender Version des Referenzarzneimittels wie zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel ergeben, so dass es auch beim Ausbleiben einer Ersetzung durch Apotheken zu „Umstellungen“ kommen kann. Auch über diese „Umstellungen“ werden die Patienten letztendlich nicht informiert. Die EMA beschreibt in ihrem Leitfaden für medizinische Fachkräfte die bei Biologika bestehende Mikroheterogenität und kommt zu dem Schluss, dass durch die Kontrollen der Zulassungsbehörden die Variabilität zwischen Chargen gering ist und Sicherheit und Wirksamkeit nicht beeinträchtigt sind [16]. Daraus lässt sich aus Sicht des G-BA in Analogie die Sicherheit bei Ersetzungen durch Apotheken zwischen Referenzarzneimitteln und Biosimilars sowie Biosimilars (mit identischem Referenzarzneimittel) untereinander ableiten. Dieses Verständnis des G-BA wird nicht zuletzt durch das Statement der EMA zur Interchangeability [35] gestützt. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

Entsprechend § 40a Absatz 5 kann in Einzelfällen von Umstellungen abgesehen und gemäß § 40b Absatz 1 die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel vom Arzt oder der Ärztin ausgeschlossen werden. Gemäß § 40b Absatz 5 i. V. m. § 17 Absatz 5 ApBetrO ergibt sich auch für die Apotheke die Möglichkeit bei Vorliegen sonstiger Bedenken unter Berücksichtigung patientenindividueller Aspekte von einer Ersetzung abzusehen.

Wenn eingewendet wird, dass bislang noch in keinem europäischen Land eine generelle Substitution durch Apotheken erlaubt sei, so ist dem entgegenzuhalten, dass die Vorgaben und Regelungen anderer Länder nicht für die Arzneimittelversorgung in Deutschland einschlägig sind.

Wenn eingewendet wird, dass es einer wissenschaftlichen Risikobewertung zu direkten und indirekten Kosten im Gesundheitssystem in Folge einer automatischen Substitution durch den G-BA bedarf, ist entgegenzuhalten, dass eine Evaluation der Kosten durch den G-BA gesetzlich nicht vorgesehen und zudem nicht Aufgabe des G-BA ist. 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.

Siehe außerdem Bewertung der Einwände zu den Absätzen 1 bis 5 sowie zu den weiteren Einwänden 3.6.2, 3.6.4, 3.6.5, 3.6.6 und 3.6.9.

3.6.4 Fehlende Studiendaten zur nicht-ärztlichen Umstellung von Biopharmazeutika

AbbVie

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, ohne ärztliche Einbindung [38]. Weder fordern Zulassungsbehörden diese Evidenz, noch empfehlen Leitlinien weltweit multiple Wechsel unter Biosimilars. In diesem Zusammenhang fehlt es weiterhin an gesicherter wissenschaftlicher Evidenz.

AMGEN

Die vorliegenden Erfahrungen mit Biosimilaren in der Versorgungspraxis sind für eine Apothekensubstitution nach wie vor unzureichend: Für das In-Kraft-Treten der Substitutionsregelung des § 129 Abs. 1 Satz 9 SGB V wurde im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung ausdrücklich eine Frist von drei Jahren gesetzt, um wissenschaftliche Erkenntnisse über die Austauschbarkeit von Biosimilaren und Erfahrungen mit der Versorgungspraxis von Biosimilaren sammeln und bewerten zu können [68]. 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 Patientinnen und Patienten 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 den Therapieerfolg zu evaluieren [11]. Gerade langfristig zu beobachtende Faktoren wie Verfügbarkeit, Lagerung oder Anzahl der Therapiewechsel lassen fraglich erscheinen, ob bereits ausreichend Erfahrung bzw. Evidenz im Umgang mit Biosimilaren gesammelt werden konnten, die eine Apothekensubstitution rechtfertigt.

Hexal

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 [69]. Daher ist die Unbedenklichkeit einer automatischen Umstellung von einem Biosimilar auf ein alternatives Biosimilar hinsichtlich einer konkreten Studienlage nicht ausreichend belegt.

Der systematische Review von Tolonen et. al. 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

68 Bundesgesundheitsministerium (2019): „Gesetzesentwurf der Bundesregierung, Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung.“

69 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.

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 [28] 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 [70].

In der mündlichen Anhörung wird ergänzt, dass auch die europäischen Behörden [35] zwischen einem ärztlich angeleiteten Switch oder eben einer apothekerlichen Substitution unterscheiden und gerade keine Empfehlung für die Klärung der Frage, ob Substitution möglich ist, geben.

Pfizer

Vor dem Hintergrund der Besonderheiten des regulierten Marktes bei Parenteralia, bei dem durch erhebliche Abschläge in der Hilfstaxe die Wirtschaftlichkeit der Versorgung gewährleistet wird, würde die geplante Substitution auf Apothekenebene die bisher funktionierende Versorgung von Patientinnen und Patienten mit parenteralen Zubereitungen gefährden.

[...] Zu beachten ist auch: Aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit wird 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 (Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V., Deutscher Psoriasis Bund (DPB) e. V., Deutsche Rheuma Liga (DRL) e. V., Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) e. V.) von vornherein abgelehnt. Dies liegt daran, dass aus einer Austauschbarkeit auf Arztebene, 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 [14,71]. Auf eine automatische Substitution ohne ärztliche Beteiligung kann diese Evidenz nicht übertragen werden.

ADKA

Biosimilars werden in Krankenhausapotheken in parenteralen Zubereitungen bereits in großem Umfang eingesetzt, ohne dass eine verpflichtende, automatische Substitution auf Ebene der Apotheke vorliegt. Im Krankenhaus wird die Auswahl der anzuwendenden Arzneimittel durch die Arzneimittelkommission des Krankenhauses verantwortet. In der Regel wird für einen Wirkstoff ein Fertigarzneimittel in der Arzneimittelliste des Krankenhauses geführt. Wenn es sich um sogenannte critical dose drugs handelt (z. B. Arzneimittel der aut idem Substitutions-Ausschlussliste, Blutprodukte wie polyvalente Immunglobuline, gentechnisch hergestellte Hämophilieprodukte, werden auch mehrere Fertigarzneimittel für einen Wirkstoff in die Arzneimittelliste aufgenommen. Die Aufnahme eines biologischen Arzneimittels und/oder Biosimilars erfolgt auf Beschluss der Arzneimittelkommission des

70 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.

71 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.

Krankenhauses unter den Aspekten Sicherheit, Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit. Die krankenhausspezifischen Festlegungen zur Auswahl und Anwendung der Arzneimittel müssen bei stationärer und ambulanter Behandlung gleichermaßen gelten, um Arzneimitteltherapiesicherheit zu gewährleisten. Aufgrund der bestehenden Entgeltregelungen (DRG, ZE, NUB, § 129a Verträge für den ambulanten Bereich) liegt es im Interesse der Krankenhäuser die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittel als Auswahlkriterium einzubeziehen. Eine von der Arzneimittelkommission verantwortete Erweiterung der Arzneimittelliste gewährleistet gleichzeitig Sicherheit, Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der Arzneimitteltherapie. Es bedarf im Krankenhaus keiner weiterer Reglementierungen für eine automatische Substitution von biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimitteln, die in parenteralen Zubereitungen angewendet werden.

Die ADKA spricht sich für eine Verstärkung der Anstrengungen zur Beförderung der Expertise und des Verständnisses der wissenschaftlichen Grundlagen für den Biosimilar-Einsatz aus. Bei Verpflichtung der Apotheken zur automatischen Substitution wird es unweigerlich zum Mehrfach-Switch kommen. Es fehlen bei den meisten biologischen Wirkstoffen valide Daten aus klinischen Studien zum mehrfachen Switch und zum Switch zwischen unterschiedlichen Biosimilars des gleichen Referenzarzneimittels. Solange es zur Sicherheit des Mehrfach-Switch keine ausreichende Evidenz gibt, stellt die automatische Substitution auf Apothekenebene ein Risiko für die Arzneimitteltherapie- und Patientensicherheit dar. Zur Evidenzgenerierung bedarf es Post-Marketing-Studien („Real-World“-Studien) zum Mehrfach-Switch von biosimilaren Wirkstoffen, analog der beispielhaft in Norwegen durchgeführten NOR-SWITCH-Studie.

In der mündlichen Anhörung wird ergänzt, dass die EMA [35] zwischen einem ärztlich angeleiteten Switch sowie einer automatischen und rabattvertragsgesteuerten Substitution durch Apotheken unterscheidet und mit einer Zulassung eines Biosimilars keine Empfehlungen zur Austauschbarkeit gebe. Dies sei eine politische Systementscheidung des jeweiligen Landes in Europa.

DGRh

Multipler Austausch eiweißbasierter Arzneimittel, z. B. von per Infusion verabreichten Substanzen wie Infliximab, birgt das Risiko verstärkter Immunogenität, die wiederum zu nachlassender Wirksamkeit oder verstärkten unerwünschten Wirkungen führen kann. Bisher gibt es keine Untersuchungen, z. B. Studien mit multipltem Switch zwischen verschiedenen Infliximab-Biosimilars, die diese Bedenken widerlegt hätten. Multipler Switch (Verordnung jeweils „nach Kassenlage“) wäre aus unserer Sicht gemäß dem gegenwärtigen Wissensstand höchst bedenklich und sollte ausgeschlossen werden.

Noceboeffekte sind auch bei Fokussierung auf parenteral verabreichte Substanzen in gleichem Ausmaß möglich, da die Patienten über jeden Switch aufgeklärt werden müssen und damit verunsichert werden können.

DGVS

In der mündlichen Anhörung wird ausgeführt, dass zwar bislang keine Hinweise bestünden, dass Mehrfach-Switches ein Problem darstellen könnten, aber auch keine überzeugenden Daten mit großer Breite zum Beweis des Gegenteils vorlägen.

Bewertung:

Den Stellungnehmenden wird dahingehend zugestimmt, dass Studien zum Wechsel von Referenzarzneimittel und Biologika vorliegen und in diesen Studien auch teilweise ein mehrfacher Wechsel untersucht wird.

Aus den Studien ergeben sich keine Hinweise, die gegen einen mehrfachen Wechsel oder eine Rückumstellung sprechen.

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.

Nach der Zulassung kann es auch innerhalb eines Arzneimittels zu Änderungen kommen (Mikroheterogenität durch z. B. Änderungen in der Herstellung wie Wechsel der Zelllinie für die Produktion), die jeweils durch die zuständige Zulassungsbehörde geprüft und freigegeben werden. Bei größeren Änderungen kann sich ein ähnliches Verhältnis zwischen neuer und vorhergehender Version des Referenzarzneimittels wie zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel ergeben, so dass es auch beim Ausbleiben einer Ersetzung durch Apotheken zu „Umstellungen“ kommen kann. Auch über diese „Umstellungen“ werden die Patienten letztendlich nicht informiert. Die EMA beschreibt in ihrem Leitfaden für medizinische Fachkräfte die bei Biologika bestehende Mikroheterogenität und kommt zu dem Schluss, dass durch die Kontrollen der Zulassungsbehörden die Variabilität zwischen Chargen gering ist und Sicherheit und Wirksamkeit nicht beeinträchtigt sind [16]. Daraus lässt sich aus Sicht des G-BA in Analogie die Sicherheit bei Ersetzungen durch Apotheken zwischen Referenzarzneimitteln und Biosimilars sowie Biosimilars (mit identischem Referenzarzneimittel) untereinander ableiten. Dies begründet sich darin, dass bei Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG durch die zuständige Zulassungsbehörde festgestellt wird, dass dieses ein jeweils vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Verhältnis zu dem Referenzarzneimittel aufweist. 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 [35] gestützt. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt. Die Möglichkeit die Ersetzung bei Verordnung auszuschließen ergibt sich dabei aus § 40b Absatz 1; die Möglichkeit der Apotheke von einer Ersetzung abzusehen ergibt sich aus § 40b Absatz 5.

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.

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.

Siehe ergänzend auch Bewertung der Einwände zum Absatz 3.

Wie von den Stellungnehmenden ausgeführt, kann es bei einem Austausch zur Verunsicherung der Patienten und zu Nocebo-Effekten kommen.

Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-FinStG wurde der Regelungsauftrag gemäß § 129 Absatz 1a Satz 6 (neu) SGB V dahingehend konkretisiert, dass zunächst Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten zu geben sind.

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

Siehe außerdem Bewertung zu den weiteren Einwänden 3.6.5 und 3.6.6.

3.6.5 Ziele des GSAV bereits erreicht / Weitere Mechanismen zur Hebung von Wirtschaftlichkeitsreserven

AbbVie

Im System der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) sind bereits diverse zentrale und dezentrale Kostendämpfungsinstrumente etabliert: Hilfstaxe, Festbeträge, Herstellerabschläge, Rabattverträge und AMNOG-Erstattungsbeträge. Dies gilt gleichermaßen für den Regelungskontext der Fertigarzneimittel wie auch der parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln.

Darüber hinaus sorgt der seit 11.11.2020 in Kraft getretene § 40a der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) dafür, dass Ärzte bei Erst- und Folgeverordnungen von Biologika eine wirtschaftliche Verordnung vorrangig durch den Einsatz von rabattierten Arzneimitteln entsprechen sollen.

Allgemein sind die etablierten steuerungspolitischen Maßnahmen erprobt, wirksam und akzeptiert. Sie stellen einen ausreichenden Rahmen dar, um die mit den Biosimilars verbundenen Einsparziele bereits heute zu erreichen.

Die automatische Substitution als zentrales steuerungspolitisches Instrument, um die Marktdurchdringung von Biosimilars in Deutschland weiter zu unterstützen, bleibt daher weiterhin insgesamt falsch. Sie setzt deutliche steuerungspolitische Fehlanreize unter Inkaufnahme erheblicher Risiken für die Patienten- und Arzneimittelsicherheit.

AMGEN

Die Regelungen zur Vergütung von parenteralen Zubereitungen sind als Anlage 3 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e. V. (DAV) in der aktuell gültigen Hilfstaxe zu finden [72]. Diese Anlage stellt das bindende Instrument für die Abrechnung durch niedergelassene Apotheken dar, dient aber auch in vielen länderspezifischen Verträgen der

72 DAP Dialog: Die Hilfstaxe: Was ist das eigentlich? Aufbau und Anwendung in der Praxis: 6-9.

https://www.deutschesapothekenportal.de/download/public/dialog/schwerpunktthemen/dap_dialog_44_schwerpunktthema.pdf

Krankenhausgesellschaften für die ambulante Abrechnung solcher Zubereitungen nach § 129a SGB V einen vergleichsbildenden Anker. Mit diesen Regelungen soll sichergestellt werden, dass etwaige verhandelte Preisvorteile nicht alleine auf der Seite der abrechnenden Apotheken verbleiben, sondern auch der jeweiligen Krankenkasse und damit dem GKV-System zugutekommen. Ferner werden in der Hilfstaxe Anlage 3 auch die jeweiligen Arbeitspreise für die Zubereitungen geregelt und festgelegt.

Der wirtschaftliche Einsatz von Biosimilaren ist sowohl durch nationale als auch regionale Steuerungsmaßnahmen hinreichend reguliert. Auf nationaler Ebene legt die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) Empfehlungen für die wirtschaftliche Verordnungsweise in der Rahmenvereinbarung für Arzneimittel nach § 84 Abs. 6 SGB V fest. Hier werden für 2023 bspw. für Bevacizumab und Trastuzumab Leitsubstanzquoten für biosimilarfähige Arzneimittel zwischen ca. 80 % bis 98 % definiert. Im Vergleich zum Vorjahr sind die Quoten fast überall gestiegen. Auf regionaler Ebene werden diese Empfehlungen in den Arzneimittelvereinbarungen von fast allen KVen implementiert. Damit entfalten die Zielvorgaben der Rahmenvereinbarung für Arzneimittel einen maximal steuernden Effekt. Viele KVen bewegen sich bereits jetzt bei einer Zielerreichungsquote für die Verordnung von Biosimilaren von > 90 %. Ein zusätzliches Steuerungsinstrument sind die Rabattverträge nach § 130a Abs. 8a SGB V.

Ein Blick in die aktuelle Vereinbarung nach erfolgtem Schiedsspruch vom 01. September 2022 und die dort vom jeweiligen Lauer-EK fälligen Abschlüsse zeigen wie stark bereits der Antikörper-Biosimilarmarkt wirtschaftlich geregelt ist: Bevacizumab (diverse Biosimilare) von 12 % auf 59 %; Rituximab (diverse Biosimilare): von 8 % auf 59 % und Trastuzumab (diverse Biosimilare) von 20 % auf 68 %. Bei allen Wirkstoffen liegt der Biosimilarmarktanteil bereits weit über 90 % seit Markteinführung, jüngste Biosimilar Bericht von IQVIA zeigt zudem einen starken Anstieg bereits im ersten Jahr nach Markteinführung von > 80 % [73].

Die Arbeitspreise für Zubereitungen sind nach jahrelangen Verhandlungen seit dem 17.10.2022 auf einheitlich 100 € angehoben worden, ein aktuelles Gutachten, welches der Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e. V. (VZA) via REFA Consulting AG in Auftrag gegeben hatte, zeigt jedoch deutlich, dass bereits im April 2022 etwa 147 € notwendig gewesen wären, um die Kosten pro hergestellter Zubereitung decken zu können [74]. In dieser Berechnung waren gestiegene Energiekosten und Inflation noch nicht enthalten.

Zur Gesamtbetrachtung hinzu kommt der vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer zu entrichtende Herstellerrabatt in Höhe von aktuell 7 % bzw. 12 % für 2023 (siehe GKV-Finanzstabilisierungsgesetz [FinStG]), welcher vom Listenpreis des relevanten Biosimilars berechnet wird.

Diese bereits vorhandenen Regelinstrumente schränken die Wirtschaftlichkeit (von Apotheke/Herstellbetrieb sowie pharmazeutischer Unternehmer) sehr stark ein und könnten sich in Zukunft negativ auf die onkologische Patientenversorgung auswirken [74,75].

Zusammenfassend bleibt somit offen, welche zusätzliche Einsparungen durch eine Regelung zur Substitution von parenteralen Biologika erzielbar sind, da die vorhandenen Instrumente und Regelungen bereits zu einer bedeutsamen Kostenersparnis im GKV-System geführt haben.

73 IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG (2022): Fokus Biosimilars. Ausgabe 9. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/germany/publications/fokus-biosmilars/newsletter-fokus-biosimilars-ausgabe-10.pdf>

74 DAZ Online (2022): Parenteralia-Schiedsspruch. Zytos und Co.: Ab 17. Oktober 100 Euro pro Zubereitung. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/10/18/parenteralia-schiedsspruch-vereinheitlicht-arbeitspreise-und-verhindert-honorarabsenkung>

75 Krankenhauspharmazie (2022): Die Versorgung mit onkologischen Biologika im Rahmen des GKV Finanzstabilisierungsgesetzes: Was sind die möglichen Folgen? Sonderbericht Nr.24.

[...] Mit dem Inkrafttreten der Substitutionsregelung des § 129 Abs. 1 Satz 9 SGB V soll durch das GSAV [68] vor allem erreicht werden, Effizienzreserven im Bereich der biologischen Arzneimittel zu heben. Die Marktentwicklung zeigt, dass große Einsparungen auch schon ohne dieses sehr weitgehende Instrument erreicht werden: Die Preise im patentfreien Markt für Biopharmazeutika sinken deutlich, 90 % der Biosimilare sind zudem bereits unter Rabattvertrag und es besteht Versorgungssicherheit vor allem dank robuster Lieferketten und global diversifizierter Produktionsstätten [76].

Laut den aktuellen Zahlen aus der Veröffentlichung des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) „Pharma Daten“ entwickelt sich der Biosimilarmarkt weiterhin sehr positiv. Bis zum November 2022 gab es in der Europäischen Union (EU) insgesamt 73 biosimilare Wirkstoffe, die auf 19 verschiedene Originalpräparate referenzierten [77]. Der Umsatz mit Biosimilaren in Deutschland belief sich laut einer Analyse des Datendienstleisters IQVIA im Jahr 2021 auf 2,2 Mrd. Euro bei einem Gesamtmarktvolumen von 53,6 Mrd. Euro [73].

Innerhalb des Biosimilar-fähigen Marktes stieg der Umsatzanteil von Biosimilaren auf fast 60 %. Biosimilare erreichen in der Regel sehr rasch eine hohe Marktdurchdringung. In der Gruppe der Epoetine lag ihr Versorgungsanteil (Anteil der Defined Daily Dose [DDD] in %) bei mehr als 85 %. Dies spiegelt sich auch bei komplexeren Biosimilaren wie Bevacizumab, Trastuzumab, Adalimumab oder Etanercept wider. Sie erreichen zum Teil Versorgungsanteile von fast 70 % und mehr [76].

Aufgrund dieser Datenlage, aber vor allem aufgrund wichtiger patientenrelevanter Aspekte – wie der Gewährleistung der Therapiequalität, der Arzneimitteltherapiesicherheit sowie der Einhaltung der Vorgaben der Pharmakovigilanz – sprechen sich Ärztinnen und Ärzte [11], Apothekerinnen und Apotheker [78, 79] und Vertreterinnen und Vertreter der Patientenschaft [80] gegen die Substitution von Biologika auf Apothekenebene aus. Auch die mündliche Anhörung zur Einführung der Substitution auf Apothekenebene im G-BA am 11. Juli 2022 hat dies noch einmal bestätigt.

Aus den genannten Gründen lehnt Amgen die Substitution von Biologika auf Apothekenebene ab.

Hexal

Grundsätzlich tragen Biosimilars seit vielen Jahren für signifikante Einsparungen in der GKV bei. Allein im Jahr 2021 wurden durch den Einsatz von Biosimilars statt des Referenzprodukts 1,5 Milliarden Euro für die GKV eingespart [76]. Aufgrund der stetig wachsenden Marktdurchdringung mit Biosimilars, wachsendem Wettbewerb und niedrigeren Preisniveaus gegenüber den Referenzprodukten ist davon auszugehen, dass die Kostenersparnis durch den Einsatz von Biosimilars in den nächsten Jahren weiter steigen wird.

Bestehende Regularien wie z. B. Festbeträge, Open-House Rabattverträge und Biosimilar-Quoten in regionalen Arzneimittelvereinbarungen, die dem Arzt eine wirtschaftliche

76 AG Pro Biosimilars (2022): Biosimilars in Zahlen zum Kalenderjahr 2021.

https://probiosimilars.de/app/uploads/2022/07/Biosimilars-in-Zahlen_Jahr-2021.pdf

77 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (2022): Pharmadaten als Downloadversion.

<https://www.bpi.de/de/bibliothek/pharma-daten/downloadversion>

78 Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) (2022): Stellungnahme der ABDA (in Abstimmung mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK))

79 DAZ Online (2022): AMK: Keine automatische Biosimilar-Substitution in der Apotheke.

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/03/02/amk-keine-automatische-biosimilar-substitution-in-der-apotheke>

80 Deutsches Ärzteblatt (2022): Biosimilars: Experten kritisieren automatische Substitution in der Apotheke

<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/131817/Biosimilars-Experten-kritisieren-automatische-Substitution-in-der-Apotheke>

Verordnung von Biologika ermöglichen und die GKV finanziell entlasten, wurden in der vorherigen Stellungnahme zum § 40b AM-RL bereits ausführlich diskutiert [62]. Im Hinblick auf die im vorliegenden Beschlussentwurf vorgenommene Eingrenzung der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel auf parenterale Zubereitungen muss an dieser Stelle explizit auf die kollektivvertraglich fixierten Rabattabschläge gemäß Anlage 3 Teil 2: Anhang 2 der Hilfstaxe hingewiesen werden. Die definierten Rabattabschlagshöhen sind Gegenstand von regelmäßigen Überprüfungen durch den GKV-SV im Zuge eines Verwaltungsaktes und werden in diesem Sinne regelhaft marktgerecht angepasst. So wurden erst kürzlich im Schiedsspruch vom 29. August 2022 die Abschläge für mehrere Wirkstoffe drastisch erhöht:

Tabelle 1: Übersicht zu Abschlagshöhen gemäß Hilfstaxe (eigene Darstellung)

	Abschlag Biosimilars gültig bis 31.08.2022	Abschlag Biosimilars gültig ab 01.09.2022	Abschlag für Referenz- produkt (ohne Anpassung)
Bevacizumab	12,0 %	58,5 %	1,0 %
Rituximab	7,5 %	58,5 %	4,2 %
Trastuzumab	20,0 %	67,5 %	1,0 %

Quelle: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [81] und Schiedsspruch AP 40-22 [82]

Hersteller von Biosimilars gewähren somit bereits hohe Rabatte auf Wirkstoffe, die für die Herstellung parenteraler Zubereitungen verwendet werden – im Gegensatz zu den Herstellern der Referenzprodukte. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass speziell für Wirkstoffe, die in der parenteralen Zubereitung verwendet werden und für die entsprechende Abschlagshöhen über die Hilfstaxe definiert sind, die Marktdurchdringung von Biosimilars besonders hoch ist. So erfolgt die Versorgung bei Bevacizumab zu 86 % über Biosimilars, bei Infliximab zu 87 % und bei Rituximab gar zu 90 % [76]. Berechnet man die zu erwartenden Einsparungen über die Hilfstaxe mit den neuen seit September 2022 geltenden Abschlagshöhen auf den Zeitraum eines Jahres, kommt man auf 515 Mio. € Einsparungen zugunsten der GKV für den niedergelassenen Bereich allein für die in der Hilfstaxe geregelten Biosimilars, die in Zubereitungen Anwendung finden [83]. Die Versorgungssektoren Klinikambulanz und Klinikstation sind hierbei noch nicht mit inkludiert, so dass die realen Einsparungen durch diese biosimilaren Arzneimittel über alle Sektoren hinweg für die GKV noch signifikant höher liegen werden.

Der Einsparungseffekt durch den Einsatz von Biosimilars ist in den parenteralen Zubereitungen entsprechend besonders ausgeprägt.

Medice

Einleitend möchten wir daran erinnern, dass die Regelungen des § 40a AM-RL die Ärzteschaft bereits dazu verpflichten, bevorzugt rabattierte biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel zu verordnen.

Die Verordnung von Biosimilars bzw. rabattierten Biologika wird zunehmend auch durch die regionalen Wirtschaftlichkeitsvereinbarungen zwischen den Kassenärztlichen Vereinigungen

81 Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand 01. März 2022.

82 GKV-SV: Schiedsspruch AP 40-22. Festsetzung der Abschläge für die Wirkstoffe bzw. Fertigarzneimittel (...) in Anlage 3 Teil 2 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen.

83 Insight Health/ProGenerika (2023): Einsparungen durch Anpassung der Hilfstaxe. Berechnung Insight Health.

(KVen) und den gesetzlichen Krankenkassen gefördert. Beispielhaft seien hier die KV Bayerns [84], die KV Hessen [85], die KV Nordrhein [86] und die KV Westfalen-Lippe [87] genannt.

Der Austausch durch Apotheken stellt insofern eine verzichtbare Doppelregulierung dar. Der Markt funktioniert. Gleichwohl der G-BA seinem gesetzlichen Auftrag natürlich nachkommen muss, wäre es wünschenswert, wenn bei den Biologika nicht dieselben Fehler wiederholt würden, wie wir sie bei den Generika erleben. Jede zusätzliche Regulierung wird zulasten der Versorgungs- und Patientensicherheit gehen und kann in dieser sensiblen Arzneimittelgruppe verheerende Folgen bis hin zu einer zunehmenden Sterblichkeit nach sich ziehen.

Pfizer

Die Wirtschaftlichkeit der Versorgung mit Biologika in parenteralen Zubereitungen wird bereits durch besondere Mechanismen gewährleistet. Anders als sonstige Biologika bzw. Biosimilars unterliegen diese Zubereitungen nicht der Arzneimittelpreisbindung, weswegen der jeweils gemeldete Abgabepreis der pharmazeutischen Unternehmer (ApU) nicht das tatsächliche Preisniveau der Versorgung reflektiert (das weit darunter liegt). Die von den Apotheken gegenüber den gesetzlichen Krankenkassen abzurechnenden Preise ergeben sich nämlich aus der sog. Hilfstaxe [1]. Insbesondere in der Onkologie gelten nach der Hilfstaxe erhebliche Sonderabschläge zugunsten der gesetzlichen Krankenkassen.

[...] So betragen die Abschläge für unsere onkologischen Biosimilars in parenteralen Zubereitungen (Rituximab, Trastuzumab und Bevacizumab) laut Anlage 3 der Hilfstaxe vom Apothekeneinkaufspreis (AEP) bei Rituximab 58,5 %, Trastuzumab 67,5 % und Bevacizumab 58,5 % [82]. Für unser Biosimilar von Infliximab zur Behandlung verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen beträgt der Abschlag laut Anlage 3 der Hilfstaxe 30,0 % vom AEP. Durch die Hilfstaxe werden daher insbesondere in der Onkologie durch die mg-genaue Abrechnung ganz erhebliche Einsparungen für die Krankenkassen generiert. Zum 1. Januar 2022 hat sich zudem der Herstellerabschlag von 7 % auf 12 % erhöht, der auf den (fiktiven) ApU erhoben wird. Was dies im Einzelnen bedeutet, haben wir nachfolgend exemplarisch für unser Trastuzumab-Biosimilar dargestellt.

	Trastuzumab	Einsparung Kostenträger	Herceptin	Einsparung Kostenträger
ApU	622,41 €		713,80 €	
AEP	642,76 €		736,98 €	
Abschlag Hilfstaxe	- 433,86 €	67,5 % vom AEP	- 7,37 €	1 % vom AEP
Herstellerrabatt	- 74,69 €	12% vom ApU	- 85,66 €	12% vom ApU
Δ	134,31 €		643,95 €	

Die Gleichzeitigkeit von hohen Abschlägen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe, dem erhöhten Herstellerabschlag auf einen fiktiven ApU und dazu die geplante Substitution auf Apothekenebene würde die bisher funktionierende Versorgung onkologischer Patienten mit parenteralen Zubereitungen gefährden, weswegen Pfizer für die Streichung oder Aussetzung des § 129 Abs. 1a Satz 6 SGB V plädiert. Dass diese Sorge berechtigt ist, sieht man aktuell bei vielen generischen Wirkstoffen, die aufgrund des enormen Preisdrucks in Deutschland nicht

84 KV Bayern: 2. Nachtrag zur Wirkstoffvereinbarung vom 01.01.2020, <https://www.kvb.de/verordnungen/arzneimittel/wirkstoffvereinbarung/>

85 KV Hessen: Arzneimittel-Vereinbarung nach § 84 SGB V für das Jahr 2022, <https://www.kvhessen.de/recht-vertrag/>

86 KV Nordrhein: DDD-Quoten 2022 Nordrhein, <https://www.kvno.de/praxis/verordnungen/arznei-heil-und-hilfsmittel/arzneimittel/arzneimittelvereinbarungen>

87 KV Westfalen-Lippe: Anlage 1 zur Arzneimittelvereinbarung 2022, https://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/amv_hmv/index.htm

mehr lieferfähig sind. Es kommt hinzu: Die mittelfristigen Risiken für die Versorgungssicherheit bei Biosimilars wären angesichts der geringeren Anzahl an Herstellern deutlich höher einzustufen als im Generikamarkt.

BPI

Grundsätzlich soll Patientinnen und Patienten die wirksamste verfügbare Therapie zur Verfügung gestellt werden. Die Sicherheit der Therapie muss dabei an erster Stelle stehen.

Mit der Änderung des AM-RL § 40a (neu) im Jahr 2021 (Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung von Biopharmazeutika für Ärztinnen und Ärzten) ist bereits hinreichend dafür gesorgt, dass Biopharmazeutika – unter Wahrung der Therapiesicherheitsaspekte für diese besondere hochkomplexe Wirkstoffgruppe – wirtschaftlich verordnet werden.

Vor dem Hintergrund eines bereits lange funktionierenden Marktes für Nachahmerpräparate mit z. T. 80 bis 90 Prozent Verordnungsquoten für Biosimilars und einer Rabattvertragsabdeckung von über 95 % der verordneten Biopharmazeutika ist eine Ausweitung der Regelungen auf einen automatischen Austausch dieser Arzneimittel in der Apotheke – sei es zunächst auch nur auf parenterale Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung – nicht zu rechtfertigen. In diesem Bereich wirkt zudem zusätzlich die Dynamik der Hilfstaxe kostendämpfend.

Ein automatischer Austausch in der Apotheke mobilisiert somit kaum weitere Wirtschaftlichkeitsreserven, nimmt aber die weiterhin bestehenden Risiken in Kauf.

Pro Generika

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wird darauf hingewiesen, dass neben Rabattverträgen und Verordnungsanteilen von Biosimilars von 90 bis 100 Prozent bei Zubereitungen auch durch die Hilfstaxe und deren Abschläge große Ersparnisse bei Biologika erzielt würden und eine Substitution zu weiterem Preisdruck führen würde.

vfa

Biosimilars und ihre Referenzarzneimittel sind keine chemisch-synthetischen (identischen) Arzneimittel und daher 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 wirksam.

Biosimilars weisen in Deutschland längst ein sehr starkes Wachstum auf. Sie gewinnen bereits im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung signifikante Marktanteile von bis zu 80 %. Und im Anschluss wächst ihr Marktanteil weiter, z. B. auf 94 % für Bevacizumab, 91 % für Rituximab, 91 % für Infliximab und 85 % für Trastuzumab (Apothekenmarkt in Defined Daily Doses, Stand Ende 2022, INSIGHT Health GKV-Abrechnungsdaten (NVI-Plus), ambulanter Fertigarzneimittelmarkt inkl. Zubereitungen, Januar – Oktober 2022).

Ihre wirtschaftliche Verordnung ist bereits gewährleistet: Ärzt:innen werden durch die Krankenkassen über vorliegende Rabattverträge informiert und sind durch den neu eingeführten § 40a der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur Einstellung und Umstellung auf preisgünstige Produkte verpflichtet. Zudem haben sie 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.

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 können – unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit, unter Einbeziehung der Patient:innen und mit entsprechender produktgenauer Dokumentation.

[...] Gerade im speziellen Fall der parenteralen Zubereitungen von Fertigarzneimitteln zur direkten ärztlichen Anwendung stellt das SGB V mehrere Instrumente zur Kostenreduktion zur Verfügung, die bereits zu großen Einsparungen bei den Krankenkassen führen.

Primär bewirken die in Anlage 3 der Hilfstaxe festgelegten Preisbildungs- und Abschlagsregelungen beträchtliche Einsparungen, hinzukommen die in § 130a Abs. 8a SGB V vorgesehenen Rabatt-Verträge, mit denen die Krankenkassen bei den zu ihren Lasten verschriebenen Arzneimitteln ebenfalls Einsparungen realisieren können.

Das durch die Hilfstaxe generierte Einsparpotenzial wurde durch das Ergebnis des Schiedsverfahrens zwischen Deutschem Apothekerverband und GKV-SV im vergangenen September noch einmal unterstrichen. Als dessen Ergebnis wurden höhere Abschläge für die Biosimilars von Trastuzumab, Bevacizumab und Rituximab festgesetzt, die die niedrigen Rechnungspreise reflektieren.

Darüber hinaus greifen seit 2023 mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz eingeführte weitere Regulierungen zur Preisdämpfung. In der Summe hat die Synchronität von teils erheblichen Abschlägen gemäß Hilfstaxe, Rabattverträgen und dem erhöhten Herstellerrabatt mit der nun für Biosimilars geplanten Substitution auf Apothekenebene das Potenzial, die gut funktionierende Versorgung insbesondere onkologischer Patienten mit parenteralen Zubereitungen von Fertigarzneimitteln empfindlich zu stören.

VZA

Die im Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker (VZA) e. V. organisierten Kolleginnen und Kollegen sind jeden Tag mit der Verarbeitung von biologischen Fertigarzneimitteln in parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung befasst. Uns stehen die pharmazeutischen Besonderheiten dieser mit Generika nicht ansatzweise gleichzusetzenden Arzneimittelgruppe stetig vor Augen. Gleichzeitig steht uns vor Augen, dass der onkologische Biosimilar-Markt anders als Teile des onkologischen Generikamarkts heute funktioniert: Die Versicherten sind versorgt, weil die Herstellung der Produkte in Europa und Nordamerika stattfindet. Die Ärzte verschreiben mittlerweile nahezu ausschließlich kostengünstige Biosimilars in Abstimmung mit ihren Patienten und folgen somit der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA gemäß § 40a. Die Hersteller machen sich gegenseitig Wettbewerb. Die Krankenkassen profitieren von sehr hohen Rabatten, die in der Anlage 3 zur Hilfstaxe vereinbart sind. Aus diesen Gründen haben wir im Rahmen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes eine komplette Streichung des Auftrags an den G-BA befürwortet, Regelungen zur Substitution von Biologika in der Apotheke überhaupt aufzustellen. Ein funktionierendes Marktsegment, das schon hochrangig rabattiert ist, mit Instrumenten aus dem Generikamarkt zu überregulieren, kann angesichts der aktuellen Bemühungen, die pharmazeutische Industrie zu bewegen wieder in Europa herzustellen, nicht einleuchten.

[...] In medizinischer Hinsicht haben mit Recht die Ärztinnen und Ärzte im Bereich der Biologika-Therapie die Therapieverantwortung. Sie füllen diese Verantwortung im Interesse ihrer Patienten und der kostentragenden Krankenkassen aus, was 90 %ige und höher liegende Switch-Raten vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar im Bereich der Biologika in parenteralen Zubereitungen eindrücklich beweisen.

DGOP, identisch mit SN der DKG

Der Biosimilar-Markt unterliegt bereits heute einem hohen Regulierungsgrad, welcher in effektiver Weise dazu beiträgt, dass diese Kategorie der Protein-Arzneimittel mit wachsender therapeutischer Bedeutung in der Behandlung von Immun- und Krebserkrankungen preisgünstig und in entsprechender Qualität zur Verfügung steht. Durch die bereits

angewandten Mechanismen, wie beispielsweise Kollektiv-Rabattverträge, Quoten und rabattierte Abschläge auf Biosimilars sind bereits Einsparungen bis zu 90 % in Relation zu den ursprünglichen Preisen der Referenzarzneimittel realisiert worden. Auffällig dabei ist, dass die bekannten Probleme des Generikamarktes – besonders betreffend die Qualität und die Lieferfähigkeit – im Bereich der Biosimilars bis jetzt kaum zu beobachten sind. Wir möchten hinterfragen, inwieweit Maßnahmen, die zu den bestehenden Lieferengpässen beigetragen haben, nun auf den sensiblen Bereich der Biosimilars übertragen werden sollten. Insbesondere, da es im Bereich der parenteralen Zubereitungen mit der Hilfstaxe bereits ein sehr effizientes Instrument zur Hebung von Wirtschaftlichkeitsreserven gibt.

DGRh

Die geplante Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln durch Apotheken erfolgt aus nicht-medizinischen Gründen und verfolgt ausschließlich wirtschaftliche Aspekte. Die DGRh bezweifelt, dass der erhoffte wirtschaftliche Nutzen erreicht werden kann vor dem Hintergrund der nach wie vor schon sehr hohen Verordnungsquote der sog. Biosimilars und der in den Versorgungsrichtlinien der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) geforderten wirtschaftlichen Verordnungsweise durch Berücksichtigung von Rabattverträgen mit den Kostenträgern.

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

Ausweislich der Gesetzesbegründung zum GSAV (BT-Drucksache 19/8753) wurde der Regelungsauftrag zur Austauschbarkeit von Biosimilars an den G-BA u. a. damit begründet, diesen Substanzen einen schnellen Markteintritt zu gewähren und gleichzeitig wirtschaftliche Reserven für die GKV zu heben.

Die in Spezialbereichen versorgenden 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 umfassend den Weg in die therapeutische Anwendung finden. In unserem eigenen Versorgungsbereich liegt der Biosimilar-Anteil in der Onkologie und Hämatologie bei nahezu 100 %. Konkret haben wir z. Zt. bei ca. 1500 unter Therapie befindlichen onkologischen Patienten eine Patientin unter i. v.-Herceptin® (Referenzarzneimittel zu Trastuzumab-Biosimilars) und einen Rheuma-Patienten unter i. v.-Mabthera® (Referenzarzneimittel zu Rituximab-Biosimilars). Der Benchmark im ambulanten Bereich in Deutschland liegt bei 78-90 % für diesen Indikationsbereich. Wir reichen in der Anlage die aktuellen Marktdaten aus 11/2022 ein [88]. 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 Voraussetzung dafür, dass die in § 129 Abs. 5c SGB V angelegten Preissenkungsmechanismen (Hilfstaxe) im Bereich der parenteralen Zubereitungen in der Onkologie zur Entfaltung kommen. Die Abrechnungspreise für Biosimilars, die von Apotheken direkt an Ärzte abgegeben werden und gem. Hilfstaxe abgerechnet werden haben sich kürzlich stark zugunsten der GKV verändert. So werden durch den Schiedsspruch zur Hilfstaxe vom 30.08.2022 [82] seit dem 01.09.2022 die Biosimilars von Rituximab und Bevacizumab mit jeweils 58,5 % und von Trastuzumab mit 67,5 % auf den Apothekeneinkaufspreis rabattiert.

Diese Rabatte führen heute zu einer Entlastung der GKV im Vergleich zu den noch immer erstattungsfähigen Referenzarzneimitteln i. H. v. ca. 760 Mio. € p. a. allein aus dem durch öffentliche Apotheken versorgten ambulanten Bereich. Im Vergleich zu den bis zum 31.08.2022 geltenden Abrechnungspreisen von Biosimilars beträgt die Einsparung ca.

360 Mio. p. a. zusätzlich (jeweils eigene Berechnungen). Dazu kommen die Einsparungen aus dem durch Krankenhausapotheken versorgten und über Verträge nach § 129a SGB V abgerechneten Bereich. Dabei dürfte es sich um ein ähnliches Volumen handeln.

Zu diesen Rabatten kommen die Herstellerrabatte nach § 130a nach dem GKV FinStG zukünftig i. H. v. 12 % auf den Herstellerabgabepreis hinzu. In Summe werden die 3 einzigen Biosimilars, für die Verträge nach 130a Abs. 8a in Frage kommen, damit mit ca. 70-80 % Rabatt belegt.

Das o. g. gesetzgeberische Ziel dürfte damit erreicht sein: die Substanzen haben breiten Marktzugang gefunden und sind mit sehr hohen Rabattsätzen belegt.

Bewertung:

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit sowie gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben. 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 Arzneimittel aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften ein eigener Regelungsrahmen zur Austauschbarkeit durch den G-BA festgelegt werden, der für die übrigen Arzneimittel nicht besteht. Ziel des GSAV ist aber gleichwohl eine wirtschaftliche Versorgung mit Biologika. Der Regelungsauftrag besteht unabhängig von dem Anteil von Biosimilars an den Verordnungen und den bereits erzielten Einsparungen im Bereich der Biologika.

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags wurde bereits in Abschnitt M der AM-RL § 40a eingefügt und eine Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) ergänzt. Hieraus ergeben sich zunächst für die Ärzte Hinweise für eine wirtschaftliche Verordnung (Einstellung und Umstellung) von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. Die Ergänzung des § 40b in Abschnitt M der AM-RL dient nun der Umsetzung des gesetzlichen Auftrags zur Austauschbarkeit auf Apothekenebene zunächst für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung.

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 Absatz 2 AM-RL auf den Bereich der Biologika.

Siehe ergänzend auch Bewertung der Einwände zu Absatz 2 sowie zu den weiteren Einwänden 3.6.2, 3.6.3 und 3.6.6.

Mit den Einwänden hat der G-BA sich in Teilen bereits in den Stellungnahmeverfahren zum Beschluss vom 20. August 2020 zur Ergänzung der AM-RL um § 40a und dem Beschluss vom 19. November 2021 zur Erstfassung der Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) zur AM-RL befasst; es wird ergänzend auf die Auswertung der Stellungnahmen in den Zusammenfassenden Dokumentationen zu den entsprechenden Verfahren verwiesen

(verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4430/> und <https://www.g-ba.de/beschluesse/5132/>).

3.6.6 Gefährdung der Versorgungssicherheit

AMGEN

Durch den Austausch von Biologika auf Apothekenebene könnten allerdings mittelfristig ähnliche Bedingungen analog zum Generikamarkt entstehen, mit massiven Folgen für die Versorgungssicherheit von Patientinnen und Patienten. Bisher haben biotechnologisch hergestellte Arzneimittel diversifizierte Produktionsstandorte und die Lieferketten sind weiter robust [89]. 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 [90,91].

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 [91].

Letztendlich haben Arzneimittelhersteller keine langfristige Planungssicherheit mehr. Damit steht das gesamte Modell der kostenintensiven, aufwändigen klinischen Entwicklung und Zulassung sowie der faire Marktzugang infrage.

Auch wenn die Umsetzung des § 40b AM-RL durch die Krankenkassen außerhalb der Regelungskompetenz des G-BA liegt, möchte Amgen für die weitreichenden Konsequenzen für Marktzugang, Produktionsstandorte und Wettbewerb sensibilisieren.

Biogen

Die Ärztinnen und Ärzte haben im Bereich der Biologika-/Biosimilars-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. So beträgt beispielsweise der Biosimilar-Versorgungsanteil im Oktober 2022 (DDD in %) für den Wirkstoff Infliximab nach INSIGHT Health GKV-Abrechnungsdaten (NVI-Plus) ambulanter Fertigarzneimittelmarkt (inkl. Zubereitungen) 92,2 %. Die derzeit gerade wieder verhandelten Abschlüsse 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 entbehrlich.

Der G-BA hat das Verfahren wieder aufgenommen, weil er den gesetzlichen Auftrag dazu hat. Trotzdem ist die automatische Substitution in der Apotheke insgesamt ein Irrweg. Wir sind unverändert dagegen. Die Kostenexplosion im Energiesektor und der Transporte verteuert das

89 Francas, D. et al. (2022): Resilienz pharmazeutischer Lieferketten. Studie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. <https://www.vfa.de/download/studie-resilienz-pharmazeutischer-lieferketten.pdf>

90 Vulto, A. et al. (2019): Sustainable Biosimilar Procurement in Europe: a Review of Current Policies and their Potential Impact. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/isor-poster-eu-2019-pdf.pdf?sfvrsn=a8570bf3_0

91 Vulto, A. et al. (2020): Sustainability of Biosimilars in Europe: A Delphi Panel Consensus with Systematic Literature Review. *pharmaceuticals* 13(11): 400: 1-17.

Biosimilar in der Produktion um ein Vielfaches. Die Erstattung von Seiten der GKV wird hingegen noch weiter reduziert, wie z. B. die Hilfstaxe bei Antikörpern in der Krebsbehandlung zwischen 60 % und 70 %. Die instabile Versorgungslage, die wir derzeit bei Generika sehen, sollte allen ein Warnzeichen sein. Als Evidenz, wohin die geplante automatische Substitution bei Biopharmazeutika führen wird, können wir aus aktuellem Anlass darauf hinweisen, dass zeitgleich mit diesem Stellungnahmeverfahren das Bundesministerium für Gesundheit ein Eckpunktepapier mit Stand 16. Dezember 2022 vorgelegt hat, welches die Grundlage für ein Gesetzespaket zur Vermeidung von Arzneimittellieferengpässen bilden soll. Die Maßnahmen beinhalten neue Ausnahmeregelungen bei Festbeträgen, Rabattverträgen und der Apothekenabgabe [6].

Der Beschluss des Bundesvorstandes der Mittelstands- und Wirtschaftsunion vom 28. November 2022 zur Versorgungsstabilisierung für die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung ging sogar darüber hinaus, da als zusätzliche Kriterien zur Stärkung der Resilienz von Lieferketten die komplette Abschaffung der Substitutionsregelung für Biologika/Biosimilars und eine Rückführung der Hilfstaxe auf den Stand vor 1. September 2022 gefordert wurden [92].

Die Versorgungssicherheit bei gleichzeitiger Wirtschaftlichkeit ist in Deutschland im Bereich der Biosimilars aktuell (noch) gewährleistet. Dieses hohe Gut sollte nicht leichtfertig und unüberlegt aufs Spiel gesetzt werden. Jüngst hat eine internationale Studie, die die Fachzeitschrift Journal of the American Medical Association (JAMA) im Dezember 2022 veröffentlichte, Preise und Akzeptanz von Biosimilars in den USA, Deutschland und der Schweiz zwischen 2011 und 2020 unter die Lupe genommen. Die Autoren kamen unter anderem zu dem Schluss: Der Marktanteil von Biosimilars war bei Einführung im Schnitt in Deutschland am höchsten und die deutsche Preispolitik kann für andere Länder hilfreich sein, um die Gesundheitskosten zu senken, denn in Deutschland spielen die Preise der Referenzprodukte keine Rolle – im Gegensatz zu den anderen Ländern [93].

Die automatische Substitution bei Biopharmazeutika einzuführen, bedeutet den Generika-Fehler ein zweites Mal zu machen. Ein Kriterium zur Beibehaltung der Versorgungssicherheit bei gleichzeitiger Wirtschaftlichkeit ist die komplette Abschaffung der Substitutionsregelung für Biologika/Biosimilars.

Hexal

Unabhängig von der Tatsache, dass der vorliegende Beschlussentwurf aus unserer Sicht an maßgeblichen Stellen keine sozialrechtliche Legitimation hat, gefährdet die durch den Gesetzgeber angestrebte automatische Substitution von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken bei (zunächst) parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung eine nachhaltig sichergestellte und wirtschaftliche Versorgung mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln.

[...] Vor dem Hintergrund der ohnehin bereits signifikanten Einspareffekte und der neuerlich nach oben angepassten Rabattabschläge bei Abrechnung über die Hilfstaxe erscheint es in Zeiten von zunehmenden Disruptionen in der Patientenversorgung durch Lieferengpässe und teils auch Versorgungsengpässe wie zuletzt beim Brustkrebsmedikament Tamoxifen schon fast grotesk, eine Regulierung verabschieden zu wollen, die onkologische Biologika einer analogen Austauschbarkeitssystematik wie für generische Fertigarzneimittel unterwirft – in dem Wissen, dass diese preisgetriebenen Substitutionsmechanismen bekanntermaßen zu einem wesentlichen Anteil an der momentan besonders schwierigen Lage mitverantwortlich

92 Mittelstands- und Wirtschaftsunion (MIT): Versorgungsstabilisierung für die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung, https://www.mit-bund.de/sites/mit/files/dokumente/beschluesse/20221128_buvo-beschluss_arzneimittelversorgung.pdf

93 Carl DL et al. (2022): Comparison of Uptake and Prices of Biosimilars in the US, Germany, and Switzerland. JAMA Network Open. 5(12):e2244670. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.44670

sind. Aktuell bekennt sich der Bundesgesundheitsminister Prof. Dr. Lauterbach dazu, dass die Ökonomisierung in der Arzneimittelversorgung zu weit getrieben wurde [94]. In der Konsequenz wurden am 20. Dezember 2022 Eckpunkte für ein neues Gesetz vorgelegt, welches Liefer- und Versorgungsengpässe bei bestimmten Medikamenten verhindern soll.

Ersten Informationen nach sollen unter anderem Preissteuerungsinstrumente bei Kinderarzneimitteln, wie Festbeträge oder Preismoratorien teilweise abgeschafft oder gelockert werden. Weiter soll bei Rabattvertragsausschreibungen nach § 130a Abs. 8 SGB V für bestimmte onkologische Medikamente und Antibiotika ein zusätzliches Los ausgeschrieben werden, wobei der Zuschlag neben dem Preis vom Anteil der Wirkstoffproduktion in der EU abhängig ist [6]. Das erklärte Ziel ist hier die Stärkung der Versorgungssicherheit, die Verringerung von Abhängigkeiten und die Förderung des Produktionsstandorts EU. In einer ersten konkreten Maßnahme werden vom GKV-SV für bestimmte Kinderarzneimittel (definierte Packungen von Paracetamol, Ibuprofen und Antibiotika) die Festbeträge für 3 Monate ausgesetzt [95].

Es wird deutlich, dass als Ursache für die bestehenden Lieferengpässe und Versorgungsunsicherheiten unter anderem die gegenwärtige Anwendungspraxis des Vergaberechts bei Rabattverträgen mit Krankenkassen gesehen wird, deren Zuschlagskriterium alleinig der Preis ist – oftmals auch in exklusiver Vergabe an einen Hersteller [96]. Die nachfolgende Konsequenz der Wirkstoffproduktionsverlagerung nach Indien und Asien infolge des enormen Kostendrucks bedingt bekanntermaßen langfristig regionale Klumpenrisiken in den Lieferketten und gefährdet die Versorgungssicherheit.

Bei Biologika ist die Wettbewerbsanzahl durch hohe Marktzugangshürden grundsätzlich deutlich limitierter. Produktionskapazitäten werden Jahre im Voraus geplant, hohe Investitionsaufwendungen für Produktionsstätten und deutlich längere Wiederbeschaffungszeiten für die Marktfreigabe von Produktionschargen gegenüber Generika lassen nicht den geringsten Spielraum selbst für mittelfristige Änderungen zu.

Noch ist die Entwicklung und Produktion von Biologika bzw. Biosimilars global diversifiziert: mit Stand 2020 werden 56 % der in Deutschland vermarkteten Biosimilars in Europa produziert, 29 % stammen aus den USA und „nur“ 15 % werden in Asien produziert [76]. Auch wenn ein deutlicher Anstieg der außereuropäischen Produktion bei Biosimilars der zweiten Generation sichtbar ist [76] – so schafft der aktuell starke Produktionsstandort für biologische Arzneimittel in Deutschland und Europa nachhaltig Liefer- und Versorgungssicherheit.

Biologische Arzneimittel in parenteralen Zubereitungen betreffen gemäß Beschlussintention ausschließlich onkologische Indikationen. Gerade in dieser sensiblen Indikationsstellung ist eine stabile und sichere Versorgung für die Patienten essenziell. Mit der geplanten Substitution in der Apotheke gehen strukturelle Konsequenzen einher, wie z. B. das „Scharfschalten“ zusätzlicher Instrumente zur Rabattierung der Herstellerpreise. Das birgt Versorgungsrisiken, die mitunter mit dem Tod des Patienten enden können, wenn aufgrund der genannten Probleme wie Marktkonzentration und Produktionsverlagerung lebensrettende Arzneimittel durch überhöhten Kostendruck nicht mehr verfügbar sind und zudem nicht auf andere Wirkstoffe ausgewichen werden kann.

In Summe stellt sich berechtigterweise die Frage, welche Akzeptanz die im vorliegenden Beschlussentwurf zu § 40b vorgestellten Eingriffe in einen funktionierenden Markt haben kann, wenn zeitgleich auf der anderen Seite politisch versucht wird, die negativen

94 Bundesgesundheitsministerium (2022): Lauterbach: „Wir werden die Preisgestaltung von Kinderarzneien radikal ändern.“

95 GKV-SV (2023): Festbeträge für 180 Kinder-Arzneimittel werden ausgesetzt.

96 DAZ online (2022): So will Lauterbach Lieferengpässe bekämpfen. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/11/29/so-will-lauterbach-lieferengaesse-bekaempfen>

Auswirkungen von analogen Steuerungsinstrumenten bei Generika in denselben therapeutischen Bereichen abzumildern bzw. zu korrigieren.

[...] Ein automatischer Austausch eines Fertigarzneimittels in der Apotheke aufgrund einer für eine spezifische Krankenkasse bestehenden Vereinbarung nach § 130a Abs. 8a SGB V soll gemäß gesetzlicher Intention vor allem auch Arzneimittelverwürfe reduzieren, da kassenartübergreifend und gemeinsam in einer Region ausgeschrieben werden muss. In der Praxis sind aber im Rahmen dieser Vorgabe sehr wohl Mehrfachvergaben möglich, wobei der Apotheker/Compounder dann unter den Anbietern im Vertrag frei wählen dürfte. Über verschiedene Hersteller hinweg sind Daten zu Anbruchstabilitäten der Stammlösung oder der konstituierten Lösung allerdings nicht flächendeckend in den Fachinformationen dokumentiert und Produktmerkmale im Sinne eines bestimmungsgemäßen Gebrauchs folglich divers.

Die Konzentration auf einen Rabattpartner bei Exklusivvergabe birgt auf der anderen Seite das Risiko eines Versorgungsausfalls, was bei den hier betrachteten Wirkstoffen fatal wäre. Selbst der Gesetzgeber betont im Bereich der onkologischen Versorgung der Versicherten die Verantwortung der Krankenkassen, die „Rabattschraube“ nicht zu überdrehen, da Versorgungsengpässe nicht kompensiert werden können und ein Therapieausweichen unmöglich ist.

Pfizer

Die Substitution in der Apotheke konterkariert darüber hinaus das erklärte Ziel der Bundesregierung, Deutschland zum international führenden Biotechnologie-Standort zu machen und Lieferengpässe entschieden zu bekämpfen (s. Koalitionsvertrag und jüngstes Eckpunktepapier des BMG) [6]. Ein starker Produktionsstandort ist eine entscheidende Voraussetzung für Liefer- und Versorgungssicherheit, Investitionen und Innovationen. Um robuste Lieferketten zu gewährleisten, stellt Pfizer z. B. sein Rituximab- und sein Trastuzumab-Biosimilar in Deutschland her. Die dafür in Deutschland vorhandenen Kapazitäten und Expertisen dürfen nicht fahrlässig durch kurzfristig angelegte Sparmaßnahmen geschwächt werden. Überzogene Kostendämpfung wird sich 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.

STADApHarm GmbH (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 [97]. Damit funktioniert der Wettbewerb und bedarf keiner weiteren politischen Eingriffe, wie etwa einer automatischen Substitution in Apotheken. 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 kann enorme Auswirkungen auf den Markt haben, da 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.

Wir als STADapharm sehen die vorgesehene Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung in der aktuellen Ausgestaltung als nicht zielführend an.

Mögliche Lieferengpässe von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln für parenterale Zubereitungen sind nämlich besonders problematisch: Da diese parenteralen Zubereitungen oftmals zur Therapie von onkologischen/hämatookologischen Erkrankungen eingesetzt werden, kann eine Therapieverzögerung potenziell letale Folgen für einen Patienten haben. Wer die Lehren aus der Automatischen Substitution von Generika in Apotheken ernst nimmt, überdenkt die Biosimilar-Austauschregeln noch einmal.

Viatrix

So steht die geplante Regelung im Widerspruch zu den Erkenntnissen, die die Grundlage für aktuelle Entwicklungen im Gesundheitssektor bilden.

Die Europäische Kommission setzt sich in ihrer aktuellen EU Global Health Strategy für eine Stärkung der Arzneimittelversorgung und Herstellungskapazität, auch im Sinne einer „Gesundheitssouveränität“ ein. Dies ist als Konsequenz aus den Lehren der Pandemie und verschiedener Lieferengpässe der letzten Jahre zu verstehen [98].

Die Bundesregierung hat hierzu durch den Parlamentarischen Staatssekretär Dr. Edgar Franke am 10.11.22 erläutert, dass „vor diesem Hintergrund die Bundesregierung derzeit Maßnahmen zur Sicherstellung der Arzneimittelversorgung und Stärkung der Produktionsstandorte Deutschland und EU prüft.“ [99] In Folge wurde am 16.12.2022 vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) ein Eckpunktepapier vorgestellt, welches strukturelle Maßnahmen im Bereich der Versorgung mit patentfreien Arzneimitteln vorstellt [6].

Das Eckpunktepapier des Ministeriums erkennt insbesondere die Notwendigkeit für Maßnahmen zur Stärkung der Versorgungssicherheit im Rahmen der Rabattvertragsausschreibungen und setzt hier einen ersten Schwerpunkt auf Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen und auf Antibiotika.

Von den in Deutschland aktuell am Markt verfügbaren onkologischen Biosimilars, den Epoetinen, Filgrastimen, dem Rituximab und Trastuzumab, sind beide der zuletzt genannten monoklonalen Antikörper als parenterale Zubereitung anzuwenden. Beide werden ebenso vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemäß § 52b Abs. 3c AMG als „versorgungsrelevant“ eingestuft [100].

Angesichts dieser Lage erscheint es verwunderlich, dass der G-BA parallel zu den dargelegten Vorhaben des BMG mit dem aktuellen Verfahren die Voraussetzungen für zusätzliche Rabattvertragsausschreibungen für eben jene versorgungsrelevanten Wirkstoffe schafft.

Dies verwundert umso mehr, da der Gesetzgeber anerkannt hat, dass bislang schon „erhebliche Einwände gegen die Substitution dargelegt [wurden], die einer genauen Überprüfung durch den G-BA bedürfen“ und dass die daher gewährte Fristverlängerung, auf den 16. August 2023, sich ausdrücklich auch auf die bereits jetzt zur Stellungnahme vorgelegten Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten bezieht [59].

[...] Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die geplante Regelung in erheblicher Weise den Erfolg gefährden kann, den Biosimilars bislang dem deutschen Gesundheitssystem und dessen

98 EU Global Health Strategy (2022): Better Health for All in a Changing World, Europäische Union.

99 BT-Drucksache 20/4434, 2022: Schriftliche Frage Nr. 133 mit Antwort der Bundesregierung

100 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe

Kostenträger im Sinne von Anbietervielfalt, Liefersicherheit und Wirtschaftlichkeit bieten. Folgerichtig hat die Wirtschaftsministerkonferenz der Länder im Juni 2021 beschlossen: „Die bei Generika durch die bisherige Preisgestaltung mitverursachte Entwicklung sollte bei den biologischen bzw. biotechnisch hergestellten Wirkstoffen unbedingt vermieden werden.“ [101]

ABDA, AMK

Wir verweisen zunächst auf unsere Stellungnahme zum Gesetzgebungsverfahren zum GKV-Finanzstabilisierungsgesetz vom 27. September 2022 und begrüßen ausdrücklich die Verlängerung der Frist für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung von Hinweisen zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken um ein weiteres Jahr, ergänzt durch die Vorgabe, dass sich der Regelungsauftrag an den G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 und 6 SGB V zunächst auf parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bezieht.

[...] Die ABDA und die AMK sehen dabei weiterhin das Risiko, dass durch eine grundsätzlich 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. Vor dem Hintergrund der sich in Deutschland weiter manifestierenden Lieferengpassproblematik, würden zusätzliche Rabattvertrags-gesteuerte Substitutionsverpflichtungen bei Biologika auf Ebene der Apotheken die teilweise bereits dramatische Versorgungslage der Patienten weiter verschlechtern.

[...] Die (zunächst) geltenden Regelungen sind in Bezug auf die Patientensicherheit und die möglichen Risiken für die Versorgung engmaschig und kritisch zu begleiten und zu evaluieren. Somit ist auch eine angemessene Frist einzuhalten, bis weitergehende Regelungen zum Austausch biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel auf Apothekenebene antizipiert werden.

ADKA

Zunehmend spielt die Verfügbarkeit eines Arzneimittels bei der Auswahl eine entscheidende Rolle. Lieferengpässe und Lieferabrisse sind insbesondere bei Biologika und deren Biosimilars von Nachteil, da unkontrollierte Mehrfach-Switchs bei dem individuellen Patienten nach wie vor vermieden werden müssen. Noch treten die bedenklichen Versorgungsmängel des Generikamarktes – besonders die Qualität und die Lieferfähigkeit betreffend – im Bereich der Biologika und Biosimilars selten auf. Es muss aber befürchtet werden, dass die einseitig als weiteres Preissenkungsinstrument projektierte automatische Substitution auf der Basis von Rabattverträgen (Zuschlagkriterium: billigst) die gleichen Effekte im Biologikamarkt auslöst. Die derzeit chaotische Situation im Generikamarkt sollte allen Beteiligten eine eindringliche Warnung sein.

BPI

Eine automatische Substitution von Biopharmazeutika führt zudem zu einer Entwicklung analog des Generikamarktes: Wegen des Kostendrucks aufgrund der Rabattvertragsschlachten zwischen Hersteller und GKV-SV ist es zu einem Abwandern von Produktionsstandorten ins nicht-europäische Ausland gekommen. Die Folge davon sind die derzeitigen Versorgungsengpässe vieler zum Teil lebenswichtiger Medikamente. Selbst Bundesgesundheitsminister Karl Lauterbach weist darauf hin, dass die „Ökonomisierung des Gesundheitswesens“ zu weit getrieben worden sei.

101 Wirtschaftsministerkonferenz am 17./18. Juni 2021 in Düsseldorf, Punkt 2.5 der Tagesordnung: Arzneimittelstrategie der EU – Entwicklungen im Bereich der pharmazeutischen Industrie, Ziff. 7.

vfa

Die Substitution in der Apotheke konterkariert darüber hinaus das erklärte Ziel der Bundesregierung, Deutschland zum international führenden Biotechnologie-Standort zu machen und Lieferengpässe entschieden zu bekämpfen (s. Koalitionsvertrag und jüngstes Eckpunktepapier des BMG). Ein starker Produktionsstandort ist eine entscheidende Voraussetzung für Liefer- und Versorgungssicherheit, Investitionen und Innovationen. Die dafür in Deutschland vorhandenen Kapazitäten und Expertisen dürfen nicht fahrlässig durch kurzfristig angelegte Sparmaßnahmen geschwächt werden. Überzogene Kostendämpfung wird sich 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. Deshalb sieht der vfa an dieser Stelle den Gesetzgeber gefordert, die Rahmenbedingungen so zu gestalten, dass eine sichere Versorgung der Patient:innen gewährleistet bleibt.

VZA

Es geht für die Patienten in den Indikationsbereichen Onkologie/Hämatologie, Rheumatologie, Multiple Sklerose und andere Autoimmunkrankheiten durchweg um schwere und sehr schwere Erkrankungen. Die ärztlich verordnete, mit dem Patienten abgestimmte, patientenindividuell dosierte Infusionstherapie muss zuverlässig in der Apotheke hergestellt und an den applizierenden Arzt übergeben werden können. Die Versorgungssicherheit einer heute noch in Europa und Nordamerika angesiedelten Biologika-Produktion muss daher das alleroberste Gebot aller Regulierung im Interesse der Patienten sein. Die in der Onkologie heute schon vorhandenen Versorgungslücken betreffen sehr viele Patientinnen und Patienten. Wir möchten uns ein solches Szenario im Bereich der Biologika nicht ausmalen.

Wir appellieren daher an den G-BA zu bedenken, dass die derzeitige Versorgungssituation mit der noch vorhandenen Herstellerdiversität für die Patientenversorgung notwendig ist. Sie dient aber auch einem funktionierenden Wettbewerb: Die zum September 2022 festgelegten hohen Abschläge u. a. zu den drei wichtigsten Biologika in parenteralen Zubereitungen (Bevacizumab 58,5 %, Rituximab 58,5 %, Trastuzumab 67,5 %) in der Anlage 3 zur Hilfstaxe führten zu einer enormen Preisabsenkung zugunsten der Kostenträger. Aus Sicht der Versorgung, aber auch aus ökonomischer Sicht funktionieren die schon im Biologika-Markt etablierten Steuerungsinstrumente.

Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke

Die Möglichkeit des Austausches von biologischen Arzneimitteln in parenteralen Zubereitungen durch Apotheken wird dazu führen, dass die GKV für diese Substanzen Verträge nach § 130a Abs. 8a SGB V und insbesondere auch Exklusivverträge nach dieser Norm 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 von Biosimilars 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. Aktuell werden Gesetzesinitiativen dahingehend diskutiert und vorbereitet, die Produktion von Generika in Europa im Sinne der Versorgungssicherheit wieder attraktiver zu gestalten [6].

In Bezug auf Generika wird also versucht einen Zustand zu erreichen, der bei der Versorgung mit Biosimilars aktuell noch gegeben ist, der aber durch die Beschlussvorlage als sehr gefährdet angesehen werden muss. Wie dringend die Verbesserung Versorgungssituation bei Generika insbesondere auch für Krebspatienten ist, zeigen die aktuellen Versorgungsabrisse bei Calciumfolinat, Tamoxifen und nab-Paclitaxel.

Es ist zudem fraglich, ob 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 [88]. Insofern kann eine solche Entwicklung weder aus Sicht der Patienten noch aus Sicht der GKV, der PKV oder der Industrie gewünscht sein.

[...] Ein möglicher Austausch von Biosimilars auf Apothekenebene würde 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 Lieferabriss 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.

In diesem Zusammenhang verweisen wir auf BT-Drucksache 18/11449 zu Nr. 7 (§ 129 SGB V) zum GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz AMVSG. Im Vorfeld des Gesetzgebungsverfahrens zum AMVSG haben Exklusivausschreibungen der Versorgung mit parenteralen Zubereitungen in der Onkologie durch die GKV erhebliche Versorgungsprobleme verursacht. Dieses Ergebnis gesetzgeberischer Überregulierung 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.

In den letzten Monaten hat sich die Situation bei der Beschaffung von (generischen) Onkologika massiv verschärft. Neben den Versorgungsabbrissen bei Ca-Folinat existieren insbesondere Probleme bei der Versorgung mit nab-Paclitaxel für Patienten z. B. mit Pankreas-Ca, Bronchial-Ca und Mama-Ca. Daraus lässt sich gut ableiten, wie sich die Situation auch bei Biosimilars in der Onkologie einwickeln könnte, wenn ein sehr weit gefasster Rahmen für den Austausch von Biosimilars durch Apotheken mit der Konsequenz von exklusiven Rabattverträgen festgelegt würde.

nab-Paclitaxel ist bei der Behandlung von Pankreas-Ca-Patienten absolut essentiell. Im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin verbessert sich z. B. die 1-Jahresüberlebensrate um 59 % und die 2-Jahresüberlebensrate um 125 % [102]. Die Marktlage bei nab-Paclitaxel ist aktuell so, dass es neben dem Originator lediglich einen weiteren Anbieter für dieses technologisch anspruchsvolle Präparat gibt. Die Substanz muss nach Hilfstaxe (§ 129 Abs. 5c SGB V) mit 15 % auf den zweitgünstigsten INN-Preis rabattiert werden. Aktuell gibt es beim Generikaanbieter Produktionsprobleme, die dazu geführt haben, dass die Liefermengen für alle Abnehmer in Deutschland auf 75 % der durchschnittlich bezogenen Mengen kontingentiert wurden. Der Originator stellt indessen dem Markt ebenfalls keine ausreichenden Mengen zur Verfügung und beliefert ausschließlich Bestandskunden. Die Produktion kann offenbar auch durch den Originator nicht schnell genug reaktiviert werden, um den gesamten Bedarf decken zu können. Schon unter den Bedingungen des generischen Wettbewerbs ohne Exklusivausschreibungen für Substanzen in parenteralen Zubereitungen in der Onkologie führt also der Preisdruck aus der Hilfstaxe und der daraus abgeleiteten Abrechnungsverträge nach § 129a SGB V für die Krankenhausapotheken dazu, dass es keine ausreichende Anzahl an Marktteilnehmern gibt, die ein zugegebenermaßen technologisch schwieriges Produkt anbieten wollen oder können.

Ein ähnliches Szenario ist auch für Biosimilars unter den Bedingungen von Hilfstaxe und Exklusivausschreibungen absehbar.

Bewertung:

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit sowie gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben. 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 Arzneimittel aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften ein eigener Regelungsrahmen zur Austauschbarkeit durch den G-BA festgelegt werden, der für die übrigen Arzneimittel nicht besteht. Ziel des GSAV ist aber gleichwohl eine wirtschaftliche Versorgung mit Biologika. Der Regelungsauftrag besteht unabhängig von dem Anteil von Biosimilars an den Verordnungen und den bereits erzielten Einsparungen im Bereich der Biologika sowie unabhängig von gesetzgeberischen Bestrebungen einer (Rück-)Verlagerung von Produktionsstandorten nach Europa.

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags wurde bereits in Abschnitt M der AM-RL § 40a eingefügt und eine Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) ergänzt. Hieraus ergeben sich zunächst für die Ärzte Hinweise für eine wirtschaftliche Verordnung (Einstellung und Umstellung) von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. Die Ergänzung des § 40b in Abschnitt M der AM-RL dient nun der Umsetzung des gesetzlichen Auftrags zur Austauschbarkeit auf Apothekenebene zunächst für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung. Dabei 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.

Es werden Bedenken geäußert, dass durch die Einführung der Substitution biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel durch Apotheken exklusive Rabattverträge ermöglicht würden. In Folge komme es zu einer Marktkonzentration, die den Wettbewerb einschränken und das Auftreten von Lieferengpässen erleichtern könne, und die Herstellung sich ins (außereuropäische) Ausland verlagere. Dem ist zu entgegnen, dass in den entsprechenden Verträgen nach § 130a Absatz 8a SGB V die Vielfalt der Anbieter und die Sicherstellung einer bedarfsgerechten Versorgung der Versicherten zu berücksichtigen sind; der Gefahr einer Marktkonzentration soll insoweit über die Vorgaben des § 130a Absatz 8a SGB V bereits begegnet werden. 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.

Siehe ergänzend auch Bewertung zu den Einwänden zum Absatz 2 sowie zu den weiteren Einwänden 3.6.2, 3.6.3 und 3.6.5.

3.6.7 Haftungs- und Patentrechtsansprüche

AbbVie

Nach aktueller Gesetzeslage wäre nicht klar, wer bei Gesundheitsschäden haftet, die auf den Austausch von Biologika in der Apotheke zurückzuführen sind [103]. Demnach würden unbekannte Risiken beim Einsatz von Biosimilars zulasten des geschädigten Patienten gehen, der keine Ansprüche geltend machen könnte und sich mit einem ungeklärten „Haftungs-Dreieck“ zwischen G-BA, Apotheken und Ärzten auseinandersetzen müsste. Zu diesem Ergebnis kommt auch Dr. Christian Stallberg in seinem Artikel „Regulatorische Herausforderungen einer automatischen Substitution von Biologika auf Apothekenebene – Wo liegen die Probleme?“ – erschienen in market access & health policy 03/2022 [104].

AMGEN

Es kann in dieser Konstellation [*Anm. des G-BA: ein gleiches Anwendungsgebiet*] nicht zu einer Haftung der Apotheke kommen, die unwillentlich und unwissentlich ein Arzneimittel abgegeben hat, das für die konkrete Indikation nicht zugelassen ist. Das pharmazeutische Unternehmen haftet nach dem Arzneimittelgesetz nicht für eine Anwendung außerhalb der Zulassung (vgl. § 84 AMG); die verordnende Ärztin bzw. der verordnende Arzt haften ebenfalls nicht für Schäden, die Patientinnen und Patienten im Falle der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation erleiden, soweit der Verordner / die Verordnerin sich nicht bewusst für den off-label Einsatz entschieden haben. Somit bleibt theoretisch alleine der Apotheker bzw. die Apothekerin als Haftungsgegner für Schäden, die Patientinnen und Patienten durch das von der Apotheke ausgewählte und abgegebene Arzneimittel erleiden.

BPI

[...] Ein weiterer wichtiger Grund für diese Ausgestaltung der Substitutionsvoraussetzungen ist die Wahrung des Patentschutzes für Arzneimittel mit mehreren (noch geschützten) Indikationen allgemein sowie die durch die im Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des

103 Nitz, G. (2021): Biosimilarverordnung, -substitution und Haftung.

104 Stallberg, C. (2022). Regulatorische Herausforderungen einer automatischen Substitution von Biologika auf Apothekenebene – Wo liegen die Probleme?, S. 1ff.

Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden garantierte Marktexklusivität. Eine sog. „wilde Substitution“ muss durch den G-BA unterbunden werden. 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 und -ärztinnen angehalten werden, aut-idem-Kreuze in der jeweils unter Patentschutz fallenden Indikation zu setzen.

Pro Generika

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.

Ungeklärt sind weiterhin die mit der Position A [*Anm. des G-BA: ein gleiches Anwendungsgebiet*] 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.

Bewertung:

In mehreren Stellungnahmen wird auf mögliche Haftungsprobleme hingewiesen, sollte es bei Patienten und Patientinnen zu Gesundheitsschäden kommen, die kausal auf den Austausch eines biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels zurückzuführen sind. Thematisiert werden u. a. eine Haftung der pharmazeutischen Unternehmer, des verordnenden Arztes / der verordnenden Ärztin und der Apotheken. Für mögliche Haftungsansprüche von Patienten gegen die pharmazeutischen Unternehmer, die verordnenden Ärzte/Ärztinnen und/oder die Apotheken ist aufgrund der Parallelität der Sachverhalte auf die Rechtsprechung und Grundsätze einer Haftung beim „Off-Label-Use“ (OLU) zurückzugreifen. Haftungsansprüche sind denkbar, wenn ein Patient oder eine Patientin ein Biosimilar erhält, das für die der Verordnung zugrunde liegenden Indikation gar nicht zugelassen ist und der Patient oder die Patientin deswegen einen Gesundheitsschaden erleidet.

Der Einwand aus den Stellungnahmen, eine Haftung der pharmazeutischen Unternehmer nach § 84 AMG (Gefährdungshaftung) scheide bei einer indikationsüberschreitenden Anwendung aus, zu der es beim Austausch auf Apothekenebene dann kommen kann, wenn lediglich ein übereinstimmendes Anwendungsgebiet Voraussetzung für einen Austausch ist, ist in dieser Pauschalität nicht zutreffend. Zutreffend ist, dass für eine Haftung nach § 84 AMG ein sog. „bestimmungsgemäßer Gebrauch“ des Arzneimittels Tatbestandsvoraussetzung für die verschuldensunabhängige Haftung ist. Ein OLU ist dann bestimmungsgemäßer Gebrauch, wenn der pharmazeutische Unternehmer die indikationsüberschreitende Anwendung „duldet“, was beim sog. Cross-Label-Use (wirkstoffgleiches Arzneimittel gelangt im Bereich einer patentgeschützten Indikation zur Anwendung) in der Regel anzunehmen sein dürfte. Dem Einwand wird daher nicht gefolgt.

Auch in Bezug auf eine Haftung des Arztes wegen eines gebotenen Nichtsetzens des „aut idem“-Kreuzes, ist auf die bestehenden Grundsätze zurückzugreifen. Kann der Arzt oder die Ärztin Risiken für den Patienten oder die Patientin im Zusammenhang mit einer Arzneimittelsubstitution nicht ausschließen, besteht die berufsrechtliche Verpflichtung, Gefahren durch Aufklärung oder Ausschluss der Substitution abzuwehren (Wille, in: PharmR 2009, 365 (369) m. w. N.). Bei einem indikationsübergreifenden Einsatz eines Arzneimittels ist entscheidend bei der Frage der Haftung des verordnenden Arztes oder der verordnenden Ärztin, ob der OLU-Einsatz dem „medizinischen Standard“ entspricht. Das ist der Fall, wenn Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das insoweit off-label eingesetzte Arzneimittel für einschlägige Anwendungsgebiete zugelassen werden könnte und der zulassungsüberschreitende Gebrauch des Arzneimittels insoweit anerkannt ist (König/Müller, in: MedR 2008, 190 (199)). Dabei ist bei indikationsüberschreitendem Einsatz eines wirkstoffgleichen Arzneimittels zu berücksichtigen, dass ein entsprechender Nachweis für die Indikation beim Referenzarzneimittel bereits erbracht wurde und der Einsatz eines „etablierten OLU“ begründbar ist und damit die Ärztin oder der Arzt nach „medizinischem Standard“ verordnet. Die Aufklärungs- und Beratungspflichten im Zusammenhang mit der Verordnung eines wirkstoffgleichen Arzneimittels bestehen davon unabhängig und obliegen der Ärztin oder dem Arzt entsprechend der bereits etablierten aut-idem-Regelungen. Die Substitution wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel in den Apotheken hat aus Haftungsgesichtspunkten keinen maßgeblichen Einfluss auf ebendiese Pflichten aus dem Behandlungsvertrag.

Die Haftung wird auch nicht auf den ausgebenden Apotheker oder die ausgebende Apothekerin verlagert, so dass auch diesem Einwand nicht gefolgt wird. Die Verantwortung des Arztes für die Auswahl des Wirkstoffes und der Wirkstärke bleibt bestehen (KassKomm/Hess, 118. EL März 2022, SGB V § 129 Rn. 7a, 8). Zutreffend wird in den Stellungnahmen außerdem erkannt, dass eine Haftung auf Apothekenebene ausscheidet, da hier bindende rechtliche Vorgaben umgesetzt werden. Davon unberührt bleiben die allgemeinen Grundsätze, nach denen Haftung auch der Apotheke bei grober Verletzung der Pflichten aus § 20 ApBetrO und § 17 Absatz 4 ApBetrO bestätigt sein kann (z. B. OLG 5 U 92/12, Urteil vom 07.08.2013; grundsätzlich hierzu: Bel/Fritsch, in: MedR 2020, 556ff.), die aber durch das Substitutionsgebot von Biologika keine Verschärfung erfahren.

Mehrere Stellungnehmer befürchten aufgrund des Austauschgebots biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel eine Gefahr patentrechtlicher Auseinandersetzungen. Grundsätzlich ist den Stellungnehmern darin zuzustimmen, dass eine Patentrechtsverletzung bei einem indikationsüberschreitenden Einsatz eines wirkstoffgleichen Arzneimittels, das in den Anwendungsgebieten mit dem Referenzarzneimittel nicht deckungsgleich ist, nicht ausgeschlossen ist (vgl. hierzu z. B. LG HH, 327 O 67/15, Urteil v. 02.04.2015, Revision OLG Hamburg – 3 U 65/15 (anhängig), das eine Patentrechtsverletzung von Generika-Herstellern, die im Rahmen eines Beitritts zu einem Rabattvertrag eine patentgeschützte indikationsüberschreitende Anwendung des generischen Arzneimittels nicht verhindert haben, bestätigt). Die Vermeidung von Patentrechtsverletzungen liegt im Verantwortungsbereich der pharmazeutischen Unternehmer. Diese haben keinen Anspruch darauf, dass die wettbewerbsrechtlichen Rahmenbedingungen unverändert bleiben und deswegen z. B. neue Regelungen zur Sicherung des Wirtschaftlichkeitsgebotes des § 12 SGB V mit mittelbaren Auswirkungen auf den Patentschutz ausgeschlossen sind.

Vor dem Hintergrund der haftungsrechtlichen Zusammenhänge besteht insoweit kein Anpassungsbedarf zu den vorgesehenen Regelungen zum Austausch biotechnologisch hergestellter Arzneimittel durch Apotheken wie sie § 40b vorsieht.

3.6.8 Pharmakovigilanz und Dokumentation

AbbVie

Seit 2013 werden Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen, in allen EU-Mitgliedstaaten mit dem sogenannten *schwarzen Dreieck* gekennzeichnet [105]. 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 stellt die European Medicines Agency auf Ihrer Webseite zur Verfügung [106]. Darin wird ersichtlich, dass es bei Biologika zu regulatorischen Unterschieden kommt: Bei zahlreichen Wirkstoffen fallen die Original-Biologika und deren wirkstoffähnlichen Biosimilars vereinzelt nicht einheitlich unter die Regelung des schwarzen Dreiecks. Dieser regulatorische Unterschied zwischen wirkstoffähnlichen Produkten muss bei der automatischen Substitution von Biologika beachtet werden. Die Rechtslage zur beschriebenen Situation ist dabei weiterhin völlig ungeklärt.

Grundsätzlich wäre bei der angedachten automatischen Substitution nicht geklärt, ob der Arzt oder Apotheker hauptverantwortlich für die Meldung von Nebenwirkungen wäre. Hier bedarf es klarer Regelungen, um eine Erfassung von unerwünschten Nebenwirkungen auch in Zukunft sicherzustellen.

AMGEN

Beim Austausch von Biologika auf Apothekenebene können Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgrund bestehender Variabilitäten nicht mehr direkt dem durch den Arzt bzw. der Ärztin verschriebenen Arzneimittel zugeordnet werden. Hierdurch ist die verpflichtende, chargenspezifische Zuordnung und Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen erschwert.

[...] Vor der völligen Freigabe der Substitution muss eine solide Datenlage abgewartet 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 Biosimilaren nicht mehr pro Produkt ermöglicht, sondern nur für die gesamte Wirkstoffgruppe. Dies würde zu einer Nichtumsetzbarkeit von mit Behörden vereinbarten Datensammlungen, wie beispielsweise Phase IV Postmarketing Surveillance / Safety Studien aus Registern führen.

Hexal

Neben der Gefährdung der Versorgungssicherheit aufgrund negativer Konsequenzen durch die Substitution in der Apotheke stellt die Sicherstellung der Pharmakovigilanz unverändert ein ungelöstes Problem dar.

Pharmakovigilanz beschreibt die Identifizierung von unerwünschten Ereignissen während der routinemäßigen klinischen Anwendung eines Arzneimittels und ist für die Gewährleistung der Patientensicherheit von wesentlicher Bedeutung [107].

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

105 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung.

106 European Medicines Agency (2022). List of medicinal products under additional monitoring.

107 Felix T. et al. (2019): Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf*, 18(3):231-240.

identifizieren sind, wobei der Name des Fertigarzneimittels und die Herstellungscharge exakt angegeben werden sollen.

Im vorliegenden Beschlussentwurf bleiben maßgebliche ausführungsrelevante Rahmenbedingungen zur Sicherstellung der Pharmakovigilanz wie z. B. notwendige Kommunikationsanforderungen beim Austausch ungeklärt.

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 sei hier nur Infliximab als eine Infusionslösung der sogenannten TNF α -Hemmer in Kombination mit Methotrexat gegen Rheumatoide Arthritis angeführt. 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 Gemeinsamen Bundesausschuss 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.

[...] Bei der Anwendung einiger biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel, wie zum Beispiel den chimären Antikörpern Infliximab oder Rituximab, werden in Literatur und Praxis häufiger Nebenwirkungen bis zu anaphylaktischen Reaktionen berichtet.

Deshalb ist aus Gründen der möglicherweise notwendigen Notfalltherapie, der Pharmakovigilanz und der Haftung eine lückenlose und unmittelbare Dokumentation und Nachverfolgbarkeit der zur Anwendung gelangten Arzneimittel notwendig – sowohl in Offizin- wie Krankenhausapotheken als auch in spezialisierten Herstellbetrieben.

ADKA

In der mündlichen Anhörung wird betont, dass zwar bislang keine Hinweise bestünden, dass Mehrfach-Switches ein Problem darstellen könnten, eine Substitution auf Ebene der Apotheken ohne eindeutig geregelte und etablierte Pharmakovigilanz aber auch gar nicht die Möglichkeit böte, diese Wechsel entsprechend nachzuverfolgen.

DGOP, identisch mit SN der DKG

Bei der Umsetzung des gesetzlichen Auftrags sollte der G-BA daher zumindest behutsam vorgehen und insbesondere die folgenden Punkte berücksichtigen:

Pharmakovigilanz, sowie die Maßnahmen zur Sicherstellung von Dokumentation, Rückverfolgbarkeit und Meldung dürfen durch die Regelungen zur „automatischen Substitution“ nicht beeinflusst werden bzw. verlangen IT-gestützte Ressourcen

DGRh

Es fehlen im Beschluss nach wie vor konkrete Vorgaben zur Sicherung der Pharmakovigilanz und der ausreichenden Information des Patienten – offene Fragen sind z. B.: Wer klärt auf? Wer gewährleistet die ausreichende Kommunikation zwischen Apotheke und Rheumatologe? Wer haftet im Falle auftretender Probleme wie Wirkverlust und insbesondere unerwünschter Ereignisse? Auch Aspekte der Adhärenz müssen beachtet werden, z. B. wenn dem Patienten der Transport der parenteralen Zubereitung in die Praxis übertragen wird.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen

[...] Der Biologika-Austausch auf Apothekenebene kann durch eine dadurch möglicherweise bedingte unvollständige Information des behandelnden Arztes zu Problemen bei der Pharmakovigilanz führen.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden weisen auf den durch die EMA regelhaft festgelegten höheren Monitoringbedarf (*additional monitoring*, Kennzeichnung durch schwarzes Dreieck) für neu zugelassene Biologika, der auch für Biosimilars gelte, hin. Dieser höhere Monitoringbedarf steht einer Ersetzung von Biologika jedoch grundsätzlich nicht entgegen. Die Zulassung von Biosimilars erfolgt, wenn die zuständige Zulassungsbehörde im jeweiligen Zulassungsverfahren zu dem Ergebnis kommt, dass diese jeweils ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil mit den entsprechenden Referenzarzneimitteln aufweisen.

Durch die in § 40b vorgesehenen Regelungen zur Ersetzung von biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimitteln durch wirkstoffgleiche Arzneimittel bei parenteralen Zubereitungen entsteht keine neue Situation in der Apotheke, da diese bereits gemäß ApBetrO zur Kennzeichnung der hergestellten Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln verpflichtet ist. Nach § 14 Absatz 1 Satz 3 ApBetrO ist eine hergestellte Zubereitung mit dem konkret verwendeten Fertigarzneimittel (Handelsname), der Chargenbezeichnung und dem Namen des pharmazeutischen Unternehmers zu kennzeichnen.

Durch diese verpflichtende Kennzeichnung von parenteralen Zubereitungen ist demnach bereits ein vollständiger Informationstransfer an den Arzt oder die Ärztin gegeben. Da die von gegenständlicher Regelung betroffenen Biologika unmittelbar ärztlich appliziert werden, kann die Dokumentation von Handelsnamen und Charge des zur Anwendung kommenden biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels somit regelhaft auch durch den Arzt oder die Ärztin vorgenommen werden.

Darüber hinaus gibt der G-BA auf Grundlage seines Regelungsauftrags Hinweise zur Umstellung durch Ärzte sowie zur Ersetzung der verordneten biotechnologisch hergestellten Fertigarzneimittel für parenterale Zubereitungen durch Apotheken; die Konkretisierung der Vorgaben zum Informationstransfer insbesondere bei einem Austausch wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter Fertigarzneimittel durch Apotheken sind jedoch nicht Gegenstand des Regelungsauftrags.

Die Dokumentation zur Gewährleistung der Pharmakovigilanz ist keine Voraussetzung, die einer Ersetzung von Biologika durch Apotheken gemäß § 40b entgegensteht.

Die grundsätzliche Meldeverpflichtung von Nebenwirkungen für Ärzte und Apotheker, bei der auch die Angabe des konkreten Arzneimittels sowie bei Biologika zusätzlich der Chargenbezeichnung erfolgen soll, besteht auch bislang schon für Biologika. Vor diesem Hintergrund ist auch grundsätzlich davon auszugehen, dass durch denjenigen Heilberuf eine Meldung zur Nebenwirkung erfolgt, der im konkreten Fall Kenntnis davon erlangt.

Es wird befürchtet, dass ein Austausch durch Apotheken die Aussagekraft von Registern schwächen würde, da beobachtete Effekte nicht einem Arzneimittel zugeordnet werden könnten. Aus Sicht des G-BA sind Beobachtungsstudien bzw. Register zur Gewinnung von Daten zur Arzneimittelsicherheit neben dem Spontanmeldesystem von Bedeutung.

Sofern es zu einem Austausch von Biologika durch Apotheken kommt, ist durch die verpflichtende Kennzeichnung von parenteralen Zubereitungen durch Apotheken davon auszugehen, dass dem Arzt oder der Ärztin die Informationen in Bezug auf das konkret angewendete Arzneimittel regelhaft vorliegen. Aus Sicht des G-BA ist dies aber keine Voraussetzung für eine Ersetzung von Biologika durch Apotheken, wie sie § 40b vorsieht.

Die therapeutische Vergleichbarkeit leitet sich aus der Zulassung der Biosimilars mit Bezug auf das jeweilige Referenzarzneimittel ab. Siehe hierzu auch die Bewertung der Einwände zum Absatz 3.

In der Regel wird es auch nicht zu einem ständigen Austausch kommen (siehe hierzu auch die Bewertung der Einwände zum Absatz 2 sowie zu Einwand 3.6.6), insofern sollten aus den Registerdaten auch weiterhin Erkenntnisse zu den einzelnen Arzneimitteln ableitbar sein.

Zu Fragen der Haftung und Patentrechten siehe auch Bewertung zum Einwand 3.6.7.

3.6.9 Berücksichtigung bestimmter Therapiebereiche und kinderrelevanter Aspekte

BDOC

In der Augenheilkunde wechseln Ärzte immer wieder zwischen den verfügbaren biologischen Arzneimitteln, wenn dies eine Therapieverbesserung in Aussicht stellt. Die Praxis hat gezeigt, dass ein solcher Wechsel, trotz gleicher Inhaltsstoffe des Arzneimittels, therapeutische Effekte bringen kann. Deshalb muss nach Zulassung von Biosimilars nicht nur ein Wechsel vom Originalmedikament zum Biosimilar, sondern auch umgekehrt möglich sein. Es ist zwingend erforderlich, dass ausreichende Erfahrungen zum Austausch zwischen den Medikamenten (hin und her) vorliegen müssen, bevor ein verpflichtender Austausch, sei es durch Ärzte oder durch Apotheker, überhaupt in Erwägung gezogen werden kann.

DGKJ

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 ggf. off-label in seltenen Indikationen verordnet werden, in denen ein Austausch ggf. kritischer ist als bei gegen Standard abgeglichenen Indikationen.

In der mündlichen Anhörung wird dafür plädiert, bei der Regelung Kinder und Jugendliche auszunehmen.

GKJR

In der mündlichen Anhörung wird dafür plädiert, bei der Regelung Kinder und Jugendliche auszunehmen.

Bewertung:

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 behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin kann abgesehen von der Preisgünstigkeit gemäß § 40b Absatz 1 Satz 3 in medizinisch begründeten Einzelfällen von einer Ersetzung durch Apotheken absehen und dennoch einer wirtschaftlichen Ordnungsweise 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.

Zum Ausschluss der Ersetzung bei Verordnung durch den Arzt siehe auch Bewertung zu Einwand 3.1.5. In Absatz 5 wird geregelt, inwiefern Apotheken von der Ersetzung des Arzneimittels absehen können; siehe Bewertung der Einwände zu Absatz 5. Zur Berücksichtigung kinderrelevanter Aspekte und insbesondere zur Regelung bezüglich der

Voraussetzungen zur Übereinstimmung der Anwendungsgebiete siehe auch Bewertung zu den Einwänden 3.1.3 und 3.1.4.

3.7 Verfristet eingegangene Stellungnahmen

Nach Ablauf der Stellungnahmefrist ist am 18.1.2023 eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und des Bundesverbands der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO) eingegangen.

3.8 Stellungnahmen nicht stellungnahmeberechtigter Organisationen

Am 13.1.2023 ist eine Stellungnahme des Bundesverbands Deutscher Ophthalmochirurgen e. V. (BDOC) eingegangen, aus der sich keine weiteren Aspekte ergeben haben.

Mündliche Anhörung

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

des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Regelungen zum Austausch von biotechnologisch
hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch
Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur
unmittelbaren ärztlichen Anwendung**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. März 2023

von 15:00 Uhr bis 16:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH (AbbVie)**:

Frau Anja Moeller

Herr Stefan Rath

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Alexion Pharma Germany GmbH (Alexion)**:

Frau Isabel Rath

Frau Antje Emmermann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AMGEN GmbH (AMGEN)**:

Frau Hanna Brüggemann

Frau Andrea Friederich

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Biogen GmbH (Biogen)**:

Herr Dr. med. Marcus Neureither

Herr Dr. rer. nat. Frank Christoph

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Hexal AG/Sandoz Deutschland (Hexal)**:

Herr Dr. Christopher Kirsch

Herr Dr. Markus Müller

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (MEDICE)**:

Frau Sabrina Brauckmann

Frau Maike Kahl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Herr Dr. Christoph Mockenhaupt

Frau Julia Christina Schubert

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **STADApHarm GmbH (STADApHarm)**:

Herr Dominic Fister

Herr Dr. med. Philipp Barteczek

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Viatriis Healthcare GmbH (Viatriis)**:

Frau Juliane Scheithauer

Herr Ingo Werner

Angemeldeter Teilnehmender für die **ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)** und die **Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)**:

Herr Dr. André Said

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA)**:

Herr Prof. Dr. Frank Dörje

Frau Prof. Dr. Irene Krämer

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)**:

Herr Dr. Hermann Kortland

Frau Petra Ten Haaf

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Pablo Serrano

Frau Christine Lietz

Angemeldeter Teilnehmender für **Pro Generika e. V. (Pro Generika)**:

Herr Bork Bretthauer

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

Frau Dr. Ivonne Mitar

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker e. V. (VZA)**:

Frau Christiane Müller

Herr Michael Marxen

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Frau Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)** und den **Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V. (BNHO)**:

Herr Dr. Carsten-Oliver Schulz

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)**:

Frau Prof. Dr. Antje Neubert

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie e. V. (DGOP)**:

Herr Klaus Meier

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)**:

Herr Prof. Dr. med. Klaus Krüger

Herr Prof. Dr. med. Christof Fiehn

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS); Kompetenznetz Darmerkrankungen**:

Frau Prof. Dr. med. Britta Siegmund

Herr Prof. Dr. med. Bernd Bokemeyer

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)**:

Frau Kerstin Bornemann

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie e. V. (GKJR)**:

Herr Dr. med. Andreas Urban

Frau Dr. med. Normi Brück

Angemeldete Teilnehmende für die **Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke (Medipolis)**:

Herr Dr. rer. nat. Christian Wegner

Frau Dr. iur. Constanze Püschel

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zweiter Anlauf, Austauschbarkeit von Arzneimitteln, hier: Regelungen zum Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung.

Wir hatten in diesem Kontext schon eine Anhörung, die wesentlich weitergehende Inhalte hatte. Wir haben jetzt ein erneutes Stellungnahmeverfahren durchgeführt. In diesem Stellungnahmeverfahren haben wir Stellungnahmen erhalten von AbbVie Deutschland GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, AMGEN GmbH, Biogen GmbH, Hexal AG/Sandoz Deutschland, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Pfizer Pharma GmbH, STADApharm GmbH, Viatrix Healthcare GmbH, der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände und der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker, ferner vom Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V., Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, von Pro Generika, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit dem Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V., der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V., der Deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie, der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Kompetenznetz Darmerkrankungen, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie sowie der Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für AbbVie Deutschland sind Frau Moeller und Herr Rath zugeschaltet, von Alexion Frau Rath und Frau Emmermann, für AMGEN Frau Brüggemann und Frau Friederich, für Biogen Herr Dr. Neureither und Herr Dr. Christoph, für Hexal Herr Dr. Kirsch und Herr Dr. Müller, für MEDICE Frau Brauckmann und Frau Kahl, für Pfizer Herr Dr. Mockenhaupt und Frau Schubert, für STADA Herr Fister und Herr Dr. Barteczek, für Viatrix Frau Scheithauer und Herr Werner, außerdem für die ABDA Herr Dr. Said, für den Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker Herr Prof. Dörje und Frau Prof. Krämer, für den B.A.H Herr Dr. Kortland und Frau Ten Haaf, für den BPI Herr Dr. Serrano und Frau Lietz, für Pro Generika Herr Bretthauer, ferner für den vfa Frau Dr. Mitar, für den Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker Frau Müller und Herr Marxen, für die AkdÄ Herr Prof. Ludwig und Frau Dr. Dicheva-Radev, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen Herr Dr. Schulz, für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Frau Prof. Neubert, für die Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie Herr Meier, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Prof. Krüger und Herr Prof. Fiehn, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Kompetenznetz Darmerkrankungen, Frau Prof. Siegmund und Herr Prof. Bokemeyer, für die Deutsche Krebsgesellschaft Frau Bornemann, für die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie Herr Dr. Urban und Frau Dr. Brück sowie für die Medipolis-Gruppe/Saale-Apotheke Herr Dr. Wegner und Frau Dr. Püschel.

Ist jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann fangen wir jetzt an. Bevor die Veranstaltung im absoluten Chaos versinkt, schlage ich Folgendes vor: Wir gehen nach Absätzen vor, sprechen zuerst über Absatz 1: Allgemeine Bestimmungen, Begrifflichkeiten, also wirkstoffgleich/im Wesentlichen gleich, Verfügbarkeit,

dann Übereinstimmung der Anwendungsgebiete. Anschließend gehen wir zum Absatz 2: Bestimmung der Preisgünstigkeit, Vorrang der Abgabe von Rabattarzneimitteln, hier Einschränkungen mehrfacher Wechsel. Dann kommen wir zu Absatz 3 – er ist sicherlich auch sehr virulent –: Austauschverhältnisse, Zulassungszusammenhänge und Anlage VIIa, nämlich hier die Ermöglichung der Austauschbarkeit von Biosimilars untereinander mit gleichem Referenzarzneimittel. Darauf haben sich auch eine ganze Reihe von Stellungnehmern sehr intensiv bezogen. Das wäre die Reihenfolge.

Ich rufe zunächst den Absatz 1 auf und stelle folgende Frage an die Bänke oder die Patientenvertretung: Haben Sie an Stellungnehmer spezielle Fragen, was diesen Absatz 1, die allgemeine Bestimmungen, die Abgrenzung zwischen wirkstoffgleich/im Wesentlichen gleich, Verfügbarkeit sowie Übereinstimmung der Anwendungsgebiete angeht. Dann bitte ich um Wortmeldungen. – Frau Sander, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Sander: Ich hätte direkt eine Frage an die AkdÄ, an Herrn Ludwig, natürlich gerne auch an die anderen. – Es geht darum, dass Sie in Ihrer Stellungnahme Folgendes adressiert haben: Die Patientenvertretung plädiert dafür, in den Dokumenten durchgehend die Formulierung „im Wesentlichen gleich“ anstelle der Formulierung „wirkstoffgleich“ zu verwenden, um klarzustellen, dass es sich hier um Biosimilars und nicht um Generika handelt; da gibt es ja eine Differenzierung.

Könnten Sie noch einmal kurz ausführen, wie Sie diese beiden Formulierungen im Hinblick auf die Biosimilars beurteilen, und dann auch gerne noch mal spezifischer auf den Herstellungsprozess der Arzneimittel und auch die mögliche Verunsicherung von Patientinnen und Patienten eingehen, wenn Begriffe wie „austauschbar“ verwendet werden, vielleicht auch vor dem Hintergrund der europäischen Gesetzgebung?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das sind sehr viele Fragen auf einmal. Ich werde die erste Frage beantworten und dann an Frau Dr. Dicheva weiterleiten.

Die Formulierung „im Wesentlichen gleich“ liegt einfach darin begründet, dass es natürlich etwas Unterschiedliches ist, ob Sie Arzneimittel chemisch herstellen oder ob Sie ein Biologikum herstellen. Ein Biologikum wird bei jedem Prozess der Herstellung irgendwelche Veränderungen aufweisen. Ich würde gerne an Frau Dicheva weitergeben, die unsere absolute Spezialistin für diese Frage ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann geben wir weiter: Frau Dicheva, bitte.

Frau Dr. Dicheva-Radev (AkdÄ): Vielen herzlichen Dank für die Frage, Frau Sander. Das ist etwas, was uns bei dieser Stellungnahme auch sehr umgetrieben hat. Wir fanden im Endeffekt den Gesetzesvorstoß oder diesen Entwurf sehr zielführend, sind aber tatsächlich über diese Formulierung gestolpert. Herr Ludwig hatte bereits mit den Ausführungen begonnen.

Es geht darum, dass Biosimilars wie auch Biologika an sich eigentlich niemals wirkstoffgleich sind. Das ist etwas, wovon wir seit 2006 sprechen und worauf wir auch wirklich jedes Mal hinweisen. Biosimilars sind keine Generika, und man sollte das hier auch nicht so vereinfachend pauschalisieren. Ob Patienten davon in irgendeiner Form verunsichert werden, wissen wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht, weil es sich hier um einen Gesetzestext handelt und weil es um Arzneimittel geht, die ausgetauscht werden sollen und die vom Arzt angewendet werden. Möglicherweise könnten hingegen Ärzte verunsichert werden, weil wir wirklich seit über zehn Jahren predigen: Das sind andere Arzneimittel als Generika, sie sind nicht wirkstoffgleich und können sich sogar zwischen den einzelnen Chargen in einer Produktionslinie ändern oder verändern. Dementsprechend sollte aus unserer Sicht hier auch der weltweit verwendeten Nomenklatur Rechnung getragen werden.

Wir verstehen natürlich auch ein bisschen die Problematik, die der G-BA hat. Hier werden arzneimittelrechtliche und sozialrechtliche Bestimmungen miteinander kollidieren, weil Sie natürlich im Sozialgesetzbuch V die Schwierigkeit haben, dass da eben noch dieses Wort „wirkstoffgleich“ steht, damit es natürlich auch entsprechend aut-idem ausgetauscht werden

kann. Trotzdem würden wir darum bitten, hier die besondere Natur der Biosimilars und der Biologika grundsätzlich einfach zur Kenntnis zu nehmen, dieser besonderen Natur Rechnung zu tragen und entsprechend auch eine vernünftige Formulierung zu wählen, die erstens wissenschaftlich korrekt ist und die zweitens nicht das konterkariert, was wir seit Jahren in einem edukativen Prozess natürlich nicht nur an Ärzte, sondern auch an Patienten weiterzugeben versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So ist das mit der Edukation, Frau Dicheva: Es dauert manchmal ein bisschen länger, bis es dann durchgedrungen ist, und manchmal dauert es ganz lange. – Frau Sander, Frage beantwortet, oder Nachfrage?

Frau Dr. Sander: Von meiner Seite nicht. Vielen Dank für die Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen der Bänke zu diesem Punkt, zu diesem Absatz 1? Das ist, glaube ich, noch relativ unproblematisch. Gibt es zur Verfügbarkeit des Arzneimittels als weitere Bedingung einer Ersetzung noch irgendwelche Anmerkungen? – Jetzt hat sich Frau Fell gemeldet.

Frau Fell: Meine Frage adressiert sich an die Apothekerverbände und gegebenenfalls auch an andere Stellungnehmer. Die Patientenvertretung plädiert dafür, dass bei dem Austausch von Biologika für parenterale Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung nur gegen solche Arzneimittel ausgetauscht werden darf, die mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sind. Ein Off-Label-Use könnte aus Sicht der Patientenvertretung zu Verunsicherungen bei den Patientinnen führen und damit Noceboeffekte begünstigen.

Jetzt lautet unsere Frage: Wie beurteilen Sie diese Sorge bezüglich Verunsicherung und Noceboeffekten? Und eine weitere Frage: Welche weiteren Probleme könnten mit einem möglichen Off-Label-Use noch einhergehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich mit der ABDA anfangen, und anschließend gehen wir über die Krankenhausapotheker, dann zu den Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apothekern. – Für die ABDA bitte Herr Said.

Herr Dr. Said (ABDA): Die Frage ist sehr berechtigt; auch wir plädieren ganz klar dafür, dass von den entsprechenden Biosimilars zu den Referenzbiologika mindestens die Indikationsgebiete abgedeckt sein sollen. Es ist auch immer der Tatsache geschuldet, dass die abgebende Apotheke oder verarbeitende Apotheke natürlich nicht in Kenntnis der originären Indikation ist, wenn es hier zum Austausch käme, und die Korrespondenz, die Kommunikation zum Patienten bzw. zum verordnenden Arzt, dann aber dementsprechend auch die patientenindividuellen Gegebenheiten berücksichtigen muss. Also, hier gibt es ein Informationsdefizit über diese Sachlage, was man eben dann berücksichtigen muss. Definitiv sind die Indikationsgebiete hier das zuvörderste Kriterium, was entsprechend zu berücksichtigen ist. Also, da gehe ich zu 100 Prozent konform.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Krankenhausapotheker, haben Sie dazu Anmerkungen? – Herr Professor Dörje oder Frau Professor Krämer.

Frau Prof. Dr. Krämer (ADKA): Ja, wir können dem nur voll und ganz zustimmen, dass es selbstverständlich auch in der Indikation, in der es eingesetzt wird, zugelassen sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich den Verband der Zytostatika herstellenden Apothekerinnen und Apotheker.

Frau Müller (VZA): Wir stimmen dem auch voll und ganz zu. Es muss sich unseres Erachtens eben um ein Arzneimittel handeln, das über die Zulassung für dieselben Indikationen verfügt, für die es eingesetzt werden soll. Wir meinen in dem Zusammenhang ergänzend zu den Argumenten, die jetzt schon vorgebracht wurden, vor allen Dingen auch, dass man den Apotheker hier keinesfalls in die Situation bringen darf, dass er eventuell irgendwelche

Patentrechtsverstöße begeht. Diese Thematik ist auch schon hinlänglich bekannt. Aus diesem Grund plädieren wir ganz klar ebenso wie die Vorredner für die angesprochene Interpretation.

Zu Absatz 1 haben wir noch weitere Anregungen, über die wir sicherlich hier mal diskutieren sollten. Es ist hinlänglich bekannt, dass wir die Auffassung vertreten, dass der gesetzgeberische Auftrag sagt, dass nicht beliebig Arzneimittel ausgetauscht werden sollen, sondern eben der Switch vom Referenzarzneimittel zum Biosimilar durch den G-BA wissenschaftlich fundiert begleitet werden soll. Insofern glauben wir, dass es in Absatz 1 hier eben heißen muss, dass die Apotheken bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer „Referenz“arzneimittel an Versicherte zur Ersetzung und dann eben „im Wesentlichen gleicher, preisgünstiger Arzneimittel“ – und jetzt geht's gleich weiter – „berechtigt“ sind.

Da kommt mein zweiter Punkt, den ich gerne ansprechen würde. Wir glauben, dass die Apotheke hier nicht mit einem Federstrich zum Austausch verpflichtet werden kann, weil § 130a Absatz 8a ganz klar sagt, dass nur ausgetauscht werden muss, wenn ein entsprechender Rabattvertrag besteht, der eben einheitlich und gemeinsam geschlossen ist. Solange ein solcher Rabattvertrag nicht besteht, darf die Apotheke unserer Meinung nach nur berechtigt sein zum Austauschen. Insofern müsste dieser Satz unseres Erachtens entsprechend lauten: Referenzarzneimittel durch im Wesentlichen gleiche, preisgünstige Arzneimittel dürfen eben „berechtigt“ ausgetauscht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller, für diese jetzt angesprochene, über die konkrete Frage hinausgehende angesprochene Problematik.

Da muss ich jetzt den anderen der Fairness halber auch die Möglichkeit geben, ihre Sichtweise darzustellen; ich wollte das eigentlich erst unten diskutieren, also Austausch Biosimilars untereinander, was ja im Prinzip dasselbe ist, wenn Sie hier oben sagen: Referenzarzneimittel gegen ein Biosimilar. Wir können das entweder jetzt hier nach oben ziehen, weil das die Hauptbaustelle ist: Wie weit geht der Regelungsauftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses? Dann haben wir es an der Stelle eben schon diskutiert.

Wer möchte sich dazu über die schriftliche Stellungnahme hinaus noch einmal positionieren? Eine ganze Reihe der Stellungnehmer hat ja vorgetragen, der gesetzliche Auftrag des G-BA beschränke sich nur darauf, den Austausch vom Referenzarzneimittel zu einem Biosimilar zuzulassen und nicht jeden Austausch von Biosimilars untereinander zu regeln. Wer möchte das an dieser Stelle noch einmal außerhalb der schriftlichen Stellungnahme vortragen? – Sie müssten sich dann, wenn Sie dies tun wollen, im Chat melden.

Wie gesagt, das war in sechs, sieben Stellungnahmen enthalten. Das haben wir zur Kenntnis genommen. – Frau Krämer, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Krämer (ADKA): Ich denke, das Thema des Austauschs von Biosimilar gegen Biosimilar wird uns noch einmal intensiv begleiten, wenn wir darüber sprechen, dass es dann Mehrfach-Switches gibt. Das sehen wir eigentlich als größtes Problem. Das ist aber auf der anderen Seite im Krankenhaus auch wieder kein Problem, weil wir uns konsentiert mit der Ärzteschaft über den Austausch auf ein anderes Biosimilar verständigen, um so die Mehrfach-Switches zu verhindern. Ich denke also, wir sollten die Diskussion dann noch einmal aufnehmen, wenn es um Mehrfach-Switches geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar; danke schön, Frau Professor Krämer. – Dann frage ich: Gibt es Anmerkungen oder Fragen zu dem Absatz 1? – Herr Dr. Kirsch.

Herr Dr. Kirsch (Hexal): Vielleicht ergänzend dazu; Frau Müller erwähnte es bereits: Nach unserem Dafürhalten besteht eine wirkstoffbezogene Prüfpflicht für den G-BA zur Feststellung der Austauschbarkeit. Es ist uns über diesen Punkt hinaus – Biosimilar-zu-Biosimilar-Austausch – auf Basis des aktuellen Regelungsentwurfs nicht klar, welche Wirkstoffe überhaupt gegenständlich für die Beschlussfassung sein sollen, nachdem den Zubereitungen zur parenteralen Anwendung unter ärztlicher Aufsicht in dem Sinne keine sozialrechtliche

Legaldefinition zugrunde liegt. Hier würde auch nach unserem Dafürhalten für eine Umsetzung eine konkrete Positivliste fehlen; denn die Anlage VIIa erfüllt diese Voraussetzung nach unserem Dafürhalten nicht, sodass aus unserer Sicht auch Unklarheit zum Regelungsumfang an sich besteht und nicht nur hinsichtlich des Austausches innerhalb eines Moleküls zwischen Referenz und Biosimilar. Das vielleicht ergänzend an dieser Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Kirsch, für diese ganz konkrete Anmerkung noch zu diesem Punkt.

Dann würde ich zum Absatz 2 gehen. Hier haben wir im Prinzip die Position A+B1 in Form von Arzneimitteln mit Rabattvereinbarung und dann B2 zusätzlich zur Position A+B1, Vermeidung der multiplen Wechsel. Das ist eben auch schon von Frau Professor Krämer angesprochen worden. Hierzu habe ich eine Frage von Frau Zaulig von der Deutschen Krankenhausgesellschaft. – Bitte schön, Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Meine Frage zielte noch auf den ersten Absatz. Ich habe eine Frage bezüglich der Verfügbarkeit. Vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungssituation bei den Generika interessiert uns, inwiefern momentan Lieferengpässe bestehen oder ob diese bei den Biosimilars zukünftig zu erwarten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Zaulig. Wen fragen Sie? Alle?

Frau Zaulig: Die Frage zielt hauptsächlich an die Firma AMGEN, Biogen und Pfizer sowie an ADKA, ABDA, vfa und VZA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also alle.

Frau Zaulig: Ja, weil bei der Stellungnahme geschrieben wurde, dass Lieferengpässe bereits bestehen. Wir konnten hierzu bei den Recherchen allerdings nichts finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe zunächst Herrn Meier von der Deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie.

Herr Meier (DGOP): Wir haben uns in unserer Stellungnahme zu diesem Punkt geäußert, was die Verfügbarkeit angeht, weil es aus unserer Sicht so undifferenziert formuliert ist, weil sich das wieder in das Feld hinein bewegt, das wir gerade ein bisschen ausgeschlossen haben, nämlich die Unteraustauschbarkeit von verschiedenen Biosimilars. Das ist ein Punkt, der uns schon ziemlich betrifft, weil wir sozusagen von der Einmaligkeit des Austausches ausgehen, der dann eben auf der Grundlage stattfindet, dass es sich auch wirklich um die Produkte handelt, die auch den entsprechenden Ansprüchen genügen. Deswegen ist die Frage, die sich in die Richtung bewegt, was die Verfügbarkeit angeht, eine ganz entscheidende, besonders, wenn sie dann sozusagen durch Rabattverträge getrieben wird, was dazu führen kann, dass Situationen auftauchen, wie wir sie jetzt bei Generika zuweilen auch haben. Warum sollte das nicht der Fall sein, wenn es so ungeregelt weitergeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Professor Dörje.

Herr Prof. Dr. Dörje (ADKA): Frau Zaulig, da haben Sie ins Schwarze getroffen. Ich denke, das haben wir auch in der Stellungnahme des Bundesverbandes zu diesem Beschlussverfahren, aber auch in der GSAV-Stellungnahme bereits avisiert. Unsere Befürchtung ist eben: Wenn wir den Weg der automatischen Substitution mit Rabattverträgen nach § 130a Absatz 8a, also Selektivverträge mit dem Zuschlagskriterium „billigst“ bekommen, dann haben wir hier in Deutschland erneut das zu befürchten – deshalb engagieren wir uns hier jetzt natürlich auch sehr –, was wir im generischen Small-Molekül-Wirkstoffbereich sehen, nämlich prekäre Lieferengpässe.

Es ist eine Hypothese. Momentan – das haben wir auch geschrieben – sehen wir dieses Thema aktuell bei Biologika und/oder biosimilaren Antikörpern noch nicht. Aber die Erfahrung lehrt uns, dass wir in dem Moment in prekärste Situationen kommen, in dem es Selektivverträge gibt. Deshalb sind wir auch komplett gegen diesen Weg und möchten es hier auch entschieden

zu Protokoll geben. Es soll uns dann in fünf Jahren niemand fragen, warum wir keine biosimilaren Antikörper in der Onkologie mehr haben. – Das kann man natürlich auch weniger emotional ausdrücken, Herr Professor Hecken, aber ich möchte es trotzdem auch mal kurz emotional sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann müssen Sie es dem Gesetzgeber sagen.

Herr Prof. Dr. Dörje (ADKA): Das tue ich gerne, habe ich auch schon. In der Anhörung am letzten Dienstag haben wir uns ja auch zum Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen und zur Verbesserung der Versorgung geäußert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dörje. – Herr Mockenhaupt.

Herr Dr. Mockenhaupt (Pfizer): Aus Sicht der pharmazeutischen Industrie bestehen Lieferengpässe derzeit bei den Biosimilars nicht. Wir haben einige Firmen, die in Europa oder auch in Deutschland produzieren, herstellen und kurze Lieferketten haben. Ich würde aber auch zu bedenken geben: Wenn wirklich Selektivverträge abgeschlossen werden, muss man einfach gucken, wo das Ende der Wirtschaftlichkeit in den pharmazeutischen Unternehmen ist; ganz klar.

Folgendes möchte ich auch noch sagen: Das Prinzip Biosimilar hat mit Infliximab damals so richtig losgelegt, mit Quoten usw. Deswegen sind Biosimilars gut in der Versorgung angekommen. Die Hilfstaxe beschert den Krankenkassen vernünftige Einnahmen in Richtung Wirtschaftlichkeit, auch durch die erhöhten Abschläge, die seit letztem Jahr gelten. Wenn noch ein Rabattvertrag zum Beispiel nach Absatz 8a obendrauf käme, der bindend wäre, dann wäre ein bisschen die Zitrone ausgepresst.

Ein letzter Satz dazu: Als globales Unternehmen gucken wir natürlich immer: Wo steht gerade welches Biosimilar? Andere Länder sind da, wo wir in Deutschland, wenn ich die drei monoklonalen Antikörper aus 2018, 2019 und 2020 nehme, vor einigen Jahren waren. Andere Länder sind noch dort, steigen da gerade ein, und das bedeutet natürlich auch aus wirtschaftlichen Erwägungen: Sie wissen, die Preise sind frei verhandelbar, und frei floatend ergeben sich natürlich wesentlich höhere Preise. Nur bestehen zum jetzigen Zeitpunkt einfach keine Lieferengpässe, und wir tun das Möglichste, um diese Lieferketten im Interesse der Patientinnen und Patienten auch konstant zu halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wegner.

Herr Dr. Wegner (Medipolis): Zu dem, was Herr Professor Dörje gerade gesagt hat, möchte ich noch ergänzen, dass wir es bei den Biosimilars mit Substanzen zu tun haben, die beim Markteintritt durch deutlich höhere Entwicklungskosten, als es bei klassischen Generika der Fall ist, deutlich höhere Markteintrittshürden haben, und dass es im Falle von eventuellen Lieferabbrüchen eben nicht möglich ist, in vergleichbar kurzen Zeiten – die sind ja schon bei den Generika lang genug – letzten Endes Lieferengpässe durch andere alternative Herstellstätten auszugleichen. Das ist ein Unterschied zu den klassischen Generika.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sage der guten Ordnung halber, damit hier alle möglichen Interessenkonflikte auf dem Tisch liegen: Wir hatten uns darüber vor zwei oder drei Wochen auch schon mal off the record unterhalten. Also, wir haben uns privat vor der Anhörung schon mal unterhalten, damit das jeder weiß und das hier zu Protokoll gegeben ist. – Dann habe ich Frau Müller.

Frau Müller (VZA): Sie kennen ja unsere Auffassung dazu, dass wir auch in großer Sorge sind, in ein paar Jahren eine ähnliche Situation im biosimilaren Markt zu erleben, wie wir sie derzeit schon bei den Generika erleben. Ich war letzte Woche auch beim BMG in der Anhörung, wo nun eben händeringend nach Lösungen gesucht wird, um unter anderem onkologische Arzneimittel – das betrifft unsere Mitglieder ja insbesondere – zu beschaffen, um die parenteralen Zubereitungen herstellen zu können.

Wir sehen natürlich, dass hier der Gesetzgeber tätig werden muss und dass ihm da ein Stück weit die Hände gebunden sind, dass Sie einen Auftrag haben. Deswegen bleibt mir an dieser Stelle nur, noch einmal an Sie zu appellieren, dass Sie diesen Auftrag möglichst restriktiv im Lichte dessen auslegen, welche Regelungsinstrumente wir in diesem Markt schon haben. Die Hilfstaxe ist gerade schon erwähnt worden. Es geht um die Biosimilarquoten. Wir haben uns jetzt noch mal umgesehen und sehen: Es gibt noch Erstanbieterpräparate, die verordnet werden, in einem einstelligen Prozentsatz, möchte ich sagen. Also, es ist nicht völlig obsolet, dass man hier auch noch mal guckt, dass möglichst noch mehr Erstanbieterpräparate auf Biosimilars umgestellt werden, allerdings mit der Sorge, dass wir hier irgendwann eine ähnliche Lieferengpasssituation erleben werden, nur mit dem Unterschied, dass wir da nicht noch 25 oder 30 Hersteller am Markt haben wie bei den Generika, sondern dann ist einfach irgendwann Schluss. Wenn sich bei zwei, drei, vielleicht fünf Herstellern einer, zwei oder drei aus dem Markt zurückziehen, weil wir hier Rabattvertragssituationen haben, dann haben wir für diese krebserkrankten und anderweitig schwer immunerkrankten Patienten wirklich ein großes Problem. Deswegen ist für mich gerade die einzige Lösung, diesen Regelungsauftrag des Gesetzgebers möglichst restriktiv auszulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Fister von STADA.

Herr Fister (STADApHarm): Ich möchte gern auch noch einmal sensibilisieren. Wir haben hier die parenteralen Zubereitungen, die oftmals zur Therapie von hämatologischen Erkrankungen eingesetzt werden, und da ist es natürlich extrem: Wenn es bei diesen Erkrankungen zu Therapieverzögerungen kommt, dann kann dies natürlich potenziell letale Folgen für den Patienten haben. Deshalb ist bei diesen Indikationen umso mehr angedacht, dann stabile Situationen zu haben, um da auch nachhaltig zu agieren, besonders was Lieferengpässe etc. angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch Herrn Bretthauer.

Herr Bretthauer (Pro Generika): Ich will nur kurz auf Frau Zaulig eingehen, weil die Hilfstaxe ein paarmal erwähnt wurde, aber jetzt nicht alles wiederholen; nur, dass man es einmal gehört hat.

Wir haben gerade ausgerechnet, dass die Hilfstaxe für die hier in Rede stehenden Wirkstoffe bereits rund eine halbe Milliarde pro Jahr spart und da Preisabschläge von 67 Prozent vereinbart worden sind. Das heißt, aus Sicht der GKV sind die Verordnung und die Verwendung der in Rede stehenden Biosimilars bereits wirtschaftlich. Gleichzeitig gibt es eben zusätzlich Rabattverträge, und wie Frau Müller vom VZA gesagt hat, liegt der Verordnungsanteil bei den Zubereitungen der hier in Rede stehenden Wirkstoffe auch schon bei 90 bis 100 Prozent. Man bräuchte also jetzt keine Substitutionen, um das Versorgungsgeschehen sozusagen zu befördern, sondern es wäre ein reiner weiterer Preisdruck.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zaulig, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Zaulig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. Das war noch einmal zum Absatz 1.

Dann gehen wir wieder zurück zum Absatz 2, Vorrang von Arzneimitteln mit Rabattvereinbarungen, und dann Position B2, Vermeidung multipler Wechsel. Dazu war eben schon etwas gesagt worden. Ich will auch nochmals auf das zurückgehen, was Herr Bretthauer gesagt hatte und was Herr Wegner mir letzte Woche oder vor zwei Wochen auch schon mal gesagt hatte. Was wir immer im Kopf haben müssen, ist eben, dass wir noch die Hilfstaxe im Hintergrund haben, die dann eben über allem oder vor allem steht. – Jetzt hat sich Frau Dr. Püschel gemeldet.

Frau Dr. Püschel (Medipolis): Ich will auch im Anschluss an die eben schon gehaltenen Redebeiträge noch einmal auf das Verhältnis von § 40a der Arzneimittel-Richtlinie zu § 40b der Arzneimittel-Richtlinie, die heute in Rede steht, zu sprechen kommen. Meines Erachtens sind letztendlich vorrangig die Ärztinnen und Ärzte dazu angehalten, sich um die biosimilare Ersetzung oder auch Umstellung zu kümmern. Wenn ich noch einmal darauf hinweisen darf, ist in § 40a der Arzneimittel-Richtlinie auch ausdrücklich vorgesehen, dass Ärztinnen und Ärzte nur dann umstellen sollen, wenn im Grunde das Arzneimittel, auf das sie umstellen, sozusagen auch über eine Zulassung für die Indikation verfügt, für die es eingesetzt werden soll. Deshalb wäre es, meine ich, relativ systemwidrig, um beispielsweise noch einmal zum Absatz 1 zurückzukommen, wenn man jetzt hier sagen würde, es sei völlig egal, welche Indikation das entsprechende Arzneimittel hat.

In Absatz 2 – darauf gehe ich auch gern ein – geht es um den mehrfachen Therapiewechsel. Da wollte ich nur noch einmal darauf hinweisen, dass der Gesetzgeber ausdrücklich diesen Begriff „Referenzarzneimittel austauschbar Biosimilar“ gewählt und gar nicht intendiert hat, dass in irgendeiner Form ein mehrfacher Therapiewechsel durch den G-BA geregelt wird. Ich meine, wenn man den Wortlaut ernst nimmt, dass hier Hinweise zum Austausch von biologischen Referenzarzneimitteln zu Biosimilars gegeben werden sollen, dann kann es im Grunde diese mehrfachen Therapiewechsel meines Erachtens auch aus rechtlicher Sicht gar nicht geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Bornemann. – Bitte schön.

Frau Bornemann (DKG): Ich bin im Arbeitskreis der onkologischen Pharmazeuten der deutschen Krebsgesellschaft. Ich möchte zum einen kurz dazu Stellung nehmen, was insbesondere hinsichtlich der Arzneimitteltherapiesicherheit zu berücksichtigen ist, wenn es um einen Austausch der Präparate geht: Die große Problematik, die sich wirklich im Alltag unter der Werkbank für die herstellenden PTAs oder Apotheker in den Apotheken ergibt, resultiert daraus, dass man mehrere Präparate, die zur Verfügung stehen, händeln muss, die natürlich allesamt andere Volumina oder Zubereitungsarten haben und dies insbesondere im Prozess der Herstellung natürlich auch mit einer gewissen Fehlerquote behaftet ist. Sie können sich auch vorstellen, dass es einen Unterschied macht, ob man von einem Präparat drei verschiedene Sorten hat oder nur ein Wirkstoffpräparat, wo man einfach in der Handhabung dann auch sicher ist.

Zum anderen würde dann auch die Problematik der jeweiligen Verwürfe eine Rolle spielen, wenn ich das schnell erzählen darf, die natürlich insbesondere hinsichtlich der Kosten ebenfalls eine große Rolle spielen, aber auch die gesamte Dokumentation hinsichtlich der Verfolgbarkeit. Es geht um Arzneimittel, wo auch die Chargen kontrolliert werden müssen, um den ganzen Bereich der Pharmakovigilanz. Das sollten wir auf jeden Fall insbesondere hier in den Mittelpunkt stellen oder mit in den Vordergrund rücken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, Patientenvertretung: Frage.

Frau Dr. Holtkamp: Ergänzend dazu – mit diesem Thema haben wir uns auch beschäftigt – eine Frage an die DGHO. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass ein häufiger und rascher Wechsel der Präparate ein erhöhtes Risiko von Fehlern bei Zubereitung und Applikation birgt. Relativ kurz und knapp: Da würde uns interessieren, wie Sie das genau gemeint haben, also insbesondere, was die Applikation betrifft. Zu der Zubereitung wurde gerade schon ausgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für die DGHO Herr Dr. Schulz.

Herr Dr. Schulz (DGHO): Häufig hat man auf den Zubereitungen, auf den Infusionsbeuteln nicht den Wirkstoffnamen, sondern den Handelsnamen; das kann natürlich durchaus in diesem Zusammenhang dazu führen, dass dann die verabreichende Onkologiefachschwester zum Beispiel mit neuen Präparaten nicht vertraut sein und dies bei einem häufigen Wechsel vielleicht zu Problemen führen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt kommt Frau Professor Krämer für die Krankenhausapotheker. – Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Krämer (ADKA): Ich möchte gerne wegen der Mehrfach-Switches auch darauf hinweisen, dass wir selbstverständlich auf jeder Zubereitung den Fertigarzneimittelnamen angeben müssen, auch bei Biosimilars, und dass dies natürlich ein zusätzlicher Aufwand ist und zudem eine zusätzliche Verwechslungsgefahr birgt. Wenn Sie dann noch prüfen müssen, dass Sie Mehrfach-Switches eigentlich vermeiden wollen, dann wird es total undurchsichtig, wenn Sie zum Beispiel von Rituximab oder Trastuzumab dann tatsächlich drei verschiedene Fertigarzneimittel oder Biosimilars und Original verwenden – das Original wird ja eigentlich sowieso nicht mehr verwendet –, aber wenn Sie zwei verschiedene Biosimilars verwenden.

Nun müssen Sie sich in die Lage der Patientinnen oder Patienten versetzen, die nebeneinander in einem großen Raum ihre Infusionen erhalten, und der eine sagt, ja, wieso kriege ich denn das eine, und der andere sagt, wieso kriege ich denn das andere Trastuzumab? Um das zu verhindern, haben wir zum Beispiel immer einen hard Switch gemacht, dass wir also an einem Tag alle Patientinnen oder Patienten auf das gleiche Biosimilar umgestellt haben, weil wir hier ein großes Problem für die Patienten und auch einen großen Nocebo-Effekt sehen. Das wäre dann sicherlich kontraproduktiv für die Adhärenz der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Ermisch vom GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Wenn ich kurz darf, stelle ich eine Nachfrage an Frau Professor Krämer. Das heißt, Sie haben in einem laufenden Therapiezyklus alle Patienten, egal von welchem Arzneimittel sie kamen, hart auf ein anderes Biosimilar umgestellt, ohne dass das jemals zu Problemen geführt hat, und das ist auch die gängige Praxis? Das heißt, die vollkommene medizinische Gleichwertigkeit, sodass sich durch diese harten Umstellungen überhaupt keine negativen Effekte zeigen und dabei auch keine weiteren patientenspezifischen Charakteristika berücksichtigt werden, ist das übliche Vorgehen bei Ihnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krämer.

Frau Prof. Dr. Krämer (ADKA): Ja. Die Arzneimittelkommission in unserem Haus entscheidet, auf welches Biosimilar wir umstellen, und wir entscheiden auch in jedem Fall, also für jedes Biologikum einzeln, wie wir damit umgehen: Wie hoch ist das Immunogenitätspotenzial in dieser Patientengruppe? Ist das zu beachten? – Und dann entscheiden wir auch in der Arzneimittelkommission, ob wir einen hard Switch oder einen soft Switch machen.

Wir haben uns häufig für einen hard Switch entschieden, um genau das Problem zu vermeiden, dass verschiedene Patienten mit verschiedenen Produkten nebeneinandersitzen und sich dann wechselseitig wundern, warum der eine dies bekommt und der andere das bekommt. Wir könnten es auch organisatorisch gar nicht bewältigen, wenn wir die einen auslaufen ließen und nur die therapienaiven Patienten auf ein Biosimilar umstellten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Krämer. – Herr Ermisch, frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Ermisch: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Herrn Professor Bokemeyer.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich möchte gerne noch einmal zu den mehrfachen Switches sprechen. Ich kann jetzt nur aus Sicht der Gastroenterologie sprechen. Da haben wir, ob bedingt oder hauptsächlich, keine Hinweise, dass es gute Daten, belastbare Daten gibt, dass bei den Mehrfach-Switches keine Unterschiede da sind. Darum möchte ich gerne unterstreichen, dass es schon wichtig ist, dass ein mehrfacher Switch davon nicht betroffen ist. Eigentlich ist ein einfacher, ein einmaliger Switch das, dem man aufgrund der Datenlage

so zustimmen kann, und das möchte ich gerne noch einmal unterstreichen. Ich finde das auch sehr wichtig.

Natürlich ist die Realität manchmal anders. Wenn jemand aus einer ambulanten Behandlung plötzlich stationär ist und es vor Ort nicht die Medikation gibt, dann möchte ich nicht immer kontrollieren müssen, ob da nicht doch mal ein anderes Präparat hineinmischt. Aber das würde ich aus pragmatischen Gründen nicht in die offizielle Stellungnahme hineinschreiben. Notfälle kann man immer vielleicht einmal anders lösen, wenn es nicht anders geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Dr. Wegner von Medipolis. – Bitte schön, Herr Wegner.

Herr Dr. Wegner (Medipolis): Ich will gern noch einmal auf die Einlassung von Herrn Ermisch kurz eingehen und mich ergänzend zu dem äußern, was Frau Professor Krämer gesagt hat. Es gibt die Hinweise oder die Leitlinien zum Austausch in der Krankenhauspharmazie, die die ADKA veröffentlicht hat. Ich hatte das auch in meiner Stellungnahme zum Sachverhalt mit eingereicht. Dort wird noch ein bisschen ausführlicher darauf eingegangen, wie solche Umstellungsmechanismen im Krankenhaus durch die ADKA empfohlen werden. Da spielen natürlich sehr wohl der Zulassungsstatus und insbesondere die nachhaltige Verfügbarkeit der Substanzen eine große Rolle, ebenso die gesamte Datenlage zu diesem Sachverhalt. Hier soll also nicht ein falscher Eindruck entstehen, dass sozusagen ein harter Cut entsteht; vielmehr ist das sehr wohl überlegt, und es gibt natürlich auch eine prozessuale und wissenschaftliche Unterstützung eines solchen Prozesses. Es war mir wichtig, das an dieser Stelle noch einmal zu bemerken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Müller (VZA): In den Tragenden Gründen zu dem Beschluss des G-BA ist an dieser Stelle von einem frühzeitigen Wirkverlust der Therapie die Rede, der drohen kann. Das hat uns natürlich extrem aufschrecken lassen. Wir oder auch unsere Mitgliedsapotheker können das letztlich, ehrlich gesagt, Herr Professor Hecken, nicht in jedem Fall selbst beurteilen.

Das ist unserer Meinung nach doch genau das, was der G-BA für die Apotheken jetzt hier verbindlich entscheiden soll: Wann kann welches Biosimilar gegen ein Referenzarzneimittel ausgetauscht werden? Das, was hier gerade geregelt ist oder zu regeln angedacht ist, führt doch im Ergebnis dazu, dass, wenn neue Biosimilars auf den Markt kommen, der Apotheker selbst entscheiden muss, ob das auch austauschfähig ist, und dies eben bei dieser Forschungslage, dass man gar nicht ganz genau weiß, ob hier durch einen multiplen Switch ein Wirkverlust eintreten könnte, und mit Blick darauf, welche Regularien es schon gibt, wie die Verordnungslage ist und wie viele Biosimilars verordnet werden. Also, wir haben damit wirklich ein extrem großes Problem.

Was wir uns wünschen würden, ist das, was Herr Dr. Kirsch vorhin schon ansprach und was die Apotheker doch letztlich auch wirklich brauchen: Das ist eine verbindliche Substitutionsliste des G-BA, der da eben sagt, welches Biosimilar von der Apotheke gewählt werden kann, wenn noch ein Referenzarzneimittel verordnet wird.

Eine Notwendigkeit für weitere Switches unter den Biosimilars ist doch wirklich nicht erforderlich. Die Biosimilars haben ja aktuell, wenn Sie in der Hilfstaxe gucken, auch alle die gleichen Abschläge. Nun kommen die nicht alle von demselben Verkaufspreis; von daher gibt es sicherlich immer noch eine gewisse Preisgünstigkeit, die Sie ja in diesem Absatz 2 auch erwähnen. Nichtsdestotrotz sind diese Preisunterschiede, ehrlich gesagt, auch sehr marginal. Die Frage wäre also: Wo will man da wirtschaftlich überhaupt hin, ungeachtet dessen, dass wir der Meinung sind, dass der G-BA hier auch keine Wirtschaftlichkeitsregelungen und Abrechnungsregelungen treffen soll. Vielmehr soll der G-BA unseres Erachtens doch verbindliche pharmakotherapeutische Regelungen treffen, wann substituiert werden darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich eine Frage von Herrn Ermisch. – Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Da es jetzt mehrfach angesprochen wurde, wollte ich erst einmal fragen: Wollen wir jetzt die Mehrfach-Switches an dieser Stelle diskutieren, oder wollen wir die später einordnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie es jetzt. Es geht ohnehin durcheinander.

Herr Dr. Ermisch: Dann habe ich eine Frage in die Runde. Am 19. Dezember ist ein Statement der EMA zur Interchangeability von Biosimilars veröffentlicht worden; dazu gibt es auch eine FAQ – die letzte FAQ datiert vom 20. Januar –, und darin beantwortet die EMA auch die Frage, ob es denn in Bezug auf multiple Switches und auch die Möglichkeit von multiplen Switches bei Biosimilars mit komplexerer Struktur Bedenken gäbe. Beide Fragen verneint bzw. bejaht die EMA; sie spricht sich weder gegen multiple Switches aus, noch sagt sie, dass Bedenken bestünden, wenn die Moleküle komplexer sind.

Insofern würde mich tatsächlich die Rationale interessieren, warum dieses Statement der EMA hier in der Runde mit so viel verworfen wird. Ich verstehe, dass es eine emotionale Frage ist. Wir haben schließlich mit den Biosimilars komplexe Produkte, deren Zulassungsprozesse komplex sind, bei denen die gesamte wissenschaftliche Datenlage komplex ist. Aber gerade diejenigen, die die Zulassung steuern, sehen darin kein Problem, auch wenn mehrfache Umstellungen passieren. Deswegen die Frage, ob die Verfechter der Gegenthese dies noch einmal begründen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich ziehe jetzt einmal Frau Dicheva vor, dann Herr Urban; anschließend habe ich Herrn Kirsch, der sicherlich auch etwas dazu sagen wird. – Frau Sander, Ihre Frage habe ich noch im Kopf. – Beginnen wir mal mit Frau Dr. Dicheva-Radev von der AkdÄ.

Frau Dr. Dicheva-Radev (AkdÄ): Herr Ermisch, herzlichen Dank, dass Sie genau dieses Statement erwähnt haben. Ich hatte jetzt mal kurz abgewartet und wollte selber auch darauf hinweisen.

Wie Sie in unserer Stellungnahme nachlesen können, lehnen wir einen mehrfachen Switch nicht ab, in welcher Form auch immer, ob von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar oder unter Biosimilars, und zwar deswegen, weil Sie natürlich genau recht haben. Alles, was jetzt vorgebracht wurde, sind entweder Emotionalitäten – das sei gestattet –, aber auch tatsächlich formale Sachen wie Befürchtungen, man könnte es verwechseln oder es könne Verwürfe geben. Wir sprechen hier nicht von einer wissenschaftlichen Basis, sondern wir sprechen hier von Praktikabilität, die natürlich aber eine andere Perspektive ist.

Wenn wir jetzt einfach nur von der wissenschaftlichen Basis ausgehen, so möchte ich noch einmal in Erinnerung rufen: Das sind biologische Arzneimittel, die *ständig* Änderungen des Herstellungsverfahrens erleben. Davon kriegen wir gar nichts mit. Sobald Sie eine neue Charge haben, kann es sein, dass die überhaupt nichts mehr mit der Charge davor oder mit der Charge danach zu tun hat. Wichtig ist Folgendes: Sie ist genauso wirksam, hat denselben pharmakologischen Effekt im menschlichen Körper, und sie sollte natürlich genauso sicher sein; dies wird ständig geprüft. Das ist der wissenschaftliche Rahmen, der Kontext, in dem wir uns befinden.

Wir haben tatsächlich auch mehrfache Switches zwischen dem Referenzarzneimittel und Biosimilars unter Studienbedingungen. Sie haben in keinerlei Weise Hinweise dafür erbracht, dass es ein mögliches Problem mit der Sicherheit oder auch mit der Wirksamkeit geben könnte. Den angesprochenen Wirksamkeitsverlust können Sie auch haben, wenn Sie durchgehend dasselbe – eigentlich das gleiche – biologische Arzneimittel anwenden. Es können sich Antikörper bilden, auch neutralisierende Antikörper, auch im Rahmen des Therapieverlaufs. Das sieht man; das können sicherlich auch die Kliniker unter Ihnen bestätigen. Es ist nicht ganz unüblich, dass man dann zum Beispiel von einem monoklonalen Antikörper auf einen anderen wechselt, weil der erste eben nicht mehr hilft. Deswegen: Die Debatte wird hier sehr emotional geführt.

Also, für mich persönlich oder für die AkdÄ: Die wissenschaftliche Basis ist klar. Was natürlich sozialrechtlich daraus für Regelungen entstehen, ist eine Gesellschaftsfrage, die wir hier auch diskutieren, aber die natürlich ebenfalls in diesem Kontext gesehen werden muss: Was möchten wir? Was sind wir bereit mitzumachen? Was ist praktikabel? Aber auf wissenschaftlicher Basis gibt es zumindest zum jetzigen Zeitpunkt keine Studien, die der Annahme widersprechen, dass der Switch wahrscheinlich möglich ist, ohne dass Wirksamkeit oder Sicherheit kompromittiert werden; es gibt keine Studien, die darauf hinweisen.

Das andere, was ich auch noch mal erwähnen möchte: Wir haben in der Praxis häufig Umstellungen. Das kann sich auf das beziehen, was Herr Professor Bokemeyer angesprochen hat – im Krankenhaus wurde das eine angesetzt, das es aber ambulant vielleicht gerade nicht gibt, oder man bekommt es nicht, oder es gibt nur ein anderes, und man verordnet dann eben ein anderes Biosimilar –, oder auf den Umstand, dass es auch zwischen der Verordnung des Facharztes und des Hausarztes Unterschiede geben kann. Vielleicht könnten uns die Krankenkassen auch einmal Daten liefern, ob es diese multiplen Switches tatsächlich auch mittlerweile in der Praxis gibt und ob sich da in irgendeiner Form etwas gezeigt hat, dass man dann zurückgeht, zum Beispiel zum Original. Das wäre eine Möglichkeit, einfach einmal zu sehen, wie es in der Praxis ist.

Ich möchte nur kurz abschließen. Wir sichten ständig die Literatur, wir haben den Leitfaden, den wir ständig aktualisieren. Wir haben bis jetzt keine Hinweise, dass es in irgendeiner Form Probleme bereiten könnte, abgesehen von allen praktischen Perspektiven, die gerade eingebracht wurden, die aber nichts mit der wissenschaftlichen Basis zu tun haben. Und so würde ich auch das Statement der EMA sehen, dass es im Endeffekt genau darum ging, das auch für die nationalen Behörden zu bestätigen, damit auch national entsprechende Regelungen implementiert werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst bekommt Herr Dr. Urban das Wort.

Herr Dr. Urban (GKJR): Ich würde mich für die Patientengruppe Kinder und Jugendliche einsetzen. Hier ist die Datenlage für Switches und für multiple Wechsel äußerst unklar und sehr gering. Ich finde es nicht in Ordnung, dass man automatisch die Datenlage für die Erwachsenen für Kinder und Jugendliche extrapoliert. Nicht jede Zulassung für Originator und Biosimilar sind identisch. Ich bitte zu prüfen, auch in der Verantwortung für die Kinder und Jugendlichen, dass in dem ersten Bereich oder in der ersten Gesetzgebung die Kinder und Jugendlichen zunächst ausgenommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Kirsch von Hexal.

Herr Dr. Kirsch (Hexal): Zum einen eine kurze Kommentierung zu dem Statement der EMA: Aus unserer Sicht ist es durchaus sehr relevant, über das Gesagte hinaus zwischen einem ärztlich angeleiteten Switch oder eben einer apothekerlichen Substitution zu unterscheiden. Die europäischen Behörden geben ja nachweislich keine Empfehlung gerade für die Klärung der Frage, ob Substitution möglich ist. Insofern sind diese beiden Perspektiven aus unserer Sicht sehr wohl zu unterscheiden, gerade deswegen, weil auch eine apothekerliche Entscheidung im gegenständlichen Regelungsentwurf das Zeug haben kann, sozusagen eine ärztliche Entscheidung in Unkenntnis der kompletten therapeutischen Situation des Patienten gegebenenfalls zu konterkarieren. Deswegen ist „Switch“ aus unserer Sicht hier nicht mit „Substitution durch die Apotheke“ gleichzusetzen.

Herr Professor Hecken, Sie hatten vorhin selber noch einmal den Begriff der Hilfstaxe erwähnt. Vor diesem Hintergrund sei vielleicht noch einmal ein kurzer regulatorischer Blick auf das Thema Austauschbarkeit gestattet: Die Bedeutung des Vorliegens von sogenannten § 130-Absatz 8a-Verträgen für eine Substitutionsverpflichtung wurde bereits hinreichend erläutert. Darüber hinaus merke ich zum Bereich der parenteralen Zubereitung an: Immer dann, wenn wir hier den Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V oder die Abgaberegeln nach § 129

Absatz 1 SGB V zitieren, geschieht dies mehr oder weniger ein bisschen in den leeren Raum hinein; denn diese gelten hier nicht.

Hier haben wir die Hilfstaxe, wie Sie sagen, Herr Professor Hecken; sie ist ein Instrument der Preisbildung, der Sicherung von Wirtschaftlichkeit. Die Hilfstaxe selber sieht außerhalb von Rabattverträgen auch keine Abgaberangfolgen oder die Definition eines preisgünstigen Arzneimittels vor. Es gelten auch nicht die rahmenvertraglichen Aut-idem-Kriterien, und es gelten unter anderem auch nicht Vorgaben, die durchaus im Rahmenvertrag zu lesen sind, dass grundsätzlich bei Biologika die Möglichkeit einer Wirkstoffverordnung bestehen würde. Will sagen: Das Regelungskorsett ist tatsächlich fundamental anders, und das Risiko, das wir sehen, ist, dass es zu enormen Implementierungsproblemen und, wenn es nicht gelöst wird, zu einem etwaigen Regelungschaos kommen kann, was aus unserer Sicht auch dafür spricht, dass man gegebenenfalls vonseiten des G-BA überlegen sollte, den initialen Scope der Umsetzung kleinzuhalten, um auch auszutesten, wie sich gewisse Regelungsentwürfe dann in der Praxis in diesem sehr besonderen Feld wirklich operationalisieren lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dörje, vielleicht können Sie das, was Sie in den Chat geschrieben haben, jetzt noch einmal sagen, bevor Frau Professor Krämer das Wort bekommt.

Herr Prof. Dr. Dörje (ADKA): Ja, sehr gerne, Herr Professor Hecken. Ich hatte da hineingeschrieben, dass für die EMA mit Interchangeability nicht automatische Substitution auf Ebene des Produktes und rabattvertragsgesteuert durch Apotheken gemeint ist. Das hat die EMA auch immer gesagt, das wissen wir auch alle, und es ist auch gut so, dass die EMA das so gesagt hat. Das ist eine politische Systementscheidung des jeweiligen Landes in Europa.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. Danke schön, Herr Professor Dörje. – Jetzt habe ich Frau Professor Krämer.

Frau Prof. Dr. Krämer (ADKA): Genau auf diesen Punkt wollte ich auch nochmals zu sprechen kommen, dass die EMA explizit sagt, dass eine Biosimilar-Zulassung nicht die Austauschbarkeit, also Interchangeability, bedeutet. Dies hat sie in all den Jahren so vertreten. Wenn sie das anders sieht, dann soll sie bitte auch eine andere Vorgabe machen, wie es in den USA auch ist, wo man ebenfalls zwischen einer Biosimilar-Zulassung und der Zulassung über die Austauschbarkeit unterscheidet; das gibt es dort. Also, dann muss es bitte auch die Zulassungsbehörde machen und dann gut zwischen Nutzen und Risiko abwägen.

Auch ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass diese Substitution auf Ebene der Apotheken einfach ein Pharmakovigilanzproblem darstellt. Eben wurde schon gesagt, dass wir keine Hinweise darauf haben, dass Mehrfach-Switches ein Problem darstellen könnten. Wir haben aber auch keine Hinweise, dass Mehrfach-Switches ein Problem darstellen, wenn wir gar nicht die Möglichkeit haben, das nachzuerfolgen, und auch die Pharmakovigilanzaktivitäten nicht entsprechend etabliert haben. Das ist wiederum natürlich auch ein Praktikabilitätsproblem; das ist richtig. Aber wie können wir das Problem lösen? Sicherlich nicht auf die Art und Weise, dass wir jetzt das Kind mit dem Bade ausschütten und sagen: Okay, kann doch jeder so viel switchen, wie er will. – Uns fehlt dafür eine Evidenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bokemeyer.

Herr Prof. Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich wollte auch noch einmal zu der Äußerung von Frau Dicheva nachhaken. Sie hat ja gesagt, dass sie die Literatur genau beobachtet, dass es in der Literatur keine Hinweise gibt, dass es beim multiplen Switch irgendwelche Safety-Probleme gebe. Aber ich drehe das jetzt mal anders herum: Es gibt aber auch keine überzeugenden Daten mit großer Breite, dass es dort keine Probleme gibt. Es gibt Arbeiten dafür, es gibt Arbeiten dagegen; sie sind alle sehr inhomogen, und man kann sie schwer vergleichen. Das ist sicherlich auch ein akuter Diskussionspunkt für die Forschung.

Ich habe unser Statement zusammen mit Frau Professor Siegmund verfasst, und ich glaube, sie ist da auch bei mir. Sicherlich gibt es im gastroenterologischen Bereich, im Rheuma, solche

Arbeiten. Aber ich möchte es noch einmal betonen: Aktiv ist es nicht so einfach, dass wir dann wissen, dass es bei mehrfachen Switches keine Probleme gibt. Ich weiß – und darum habe ich es vorhin auch gesagt –, dass es im echten Leben leider passieren wird, und da ist auch nichts passiert. Da bin ich jetzt pragmatisch bei Ihnen. Ich wäre nicht aus dem niedergelassenen Bereich, wenn ich so etwas nicht sähe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt kommen Frau Sander und Herr Clausen, beide Patientenvertretung. – Frau Sander, bitte.

Frau Dr. Sander: Ich wollte nur sagen, dass Frau Krämer und Herr Bokemeyer gerade meine Frage sozusagen schon beantwortet haben. Also, ich ziehe meine Wortmeldung zurück; vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Clausen, bitte.

Herr Clausen: Meine Frage hängt sich auch an das an, was Frau Krämer und Herr Bokemeyer gesagt haben. Nun weiß ich halt auch nicht, ob ich auf dem neuesten Stand bin. Wir beobachten das Thema multiple Switches auch: Wir kennen auch keine Studien, die ein Problem aufzeigen; aber wir kennen eben auch kein Gegenteil.

Jetzt würde ich gerne Herrn Professor Krüger fragen, weil er ja quasi unseren Fachverband in der Rheumatologie vertritt. Was wir aus der Rheumatologie kennen, sind eine Beobachtungsstudie und vier Abstracts. Das ist alles. Gibt es inzwischen RCTs, die zeigen, dass multiples Switchen zwischen Original und Biosimilar A und Biosimilars B, C, D, E unproblematisch sind?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Nein, natürlich gibt es solche Studien nicht. Wir haben beim letzten amerikanischen Kongress eine Studie gesehen, wo der Switch hin und her zwischen Original und Biosimilar – aber ein und demselben Biosimilar – mehrfach erfolgt ist und dabei keine Probleme gesehen wurden. Es gibt bisher in der Rheumatologie genauso wie in der Gastroenterologie – da kann ich die Kollegen aus diesem Fachgebiet nur unterstützen und bestätigen – keine einzige Studie, die einen mehrfachen Switch zwischen verschiedenen Biosimilars untersucht hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Clausen, ist Ihre Frage damit beantwortet, oder haben Sie eine weitere Frage? – Danke schön.

Dann schaue ich mal in die Runde: Gibt es weitere Fragen zu Absatz 1 und zu Absatz 2? – Das sehe ich nicht. Bei Absatz 3 sind wir bei dem Thema, über das wir eben schon gesprochen haben: Ist der Austausch von Biosimilars untereinander, bezogen auf das gleiche Referenzarzneimittel, zugelassen, oder ist es nur dann zulässig, wenn Evidenz vorliegt? Jetzt haben wir gerade gesehen: Studien gibt es weder dafür noch dagegen. Gibt es dazu Anmerkungen? – Ich habe jetzt Herrn Grosser, der sich gemeldet hat.

Herr Grosser: Wir haben eine Frage an die Vertreterinnen und Vertreter der Ärzteschaft. Dabei appelliere ich tatsächlich ein bisschen an Ihre Fantasie. Wenn Ärztinnen und Ärzte eine halbwegs kontinuierliche Biologikatherapie mit *einem* Präparat sicherstellen möchten, dann wäre es bislang so, dass sie im Arzteinformationssystem nachschauen, welches Arzneimittel rabattiert ist, und eben dann dieses Medikament für ihre Patientinnen und Patienten verordnen, um sie möglichst lange darauf laufen zu lassen. Jetzt ist es aber zumindest nach unserem Kenntnisstand so, dass es für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln hier zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung – mit Ausnahme im onkologischen Bereich – keine Rabattverträge gibt. Aus unserer Sicht fällt dieser Weg also flach. Die konkrete Frage: Welche Möglichkeit abseits des „Aut idem“-Kreuzes bestehen hier überhaupt noch, damit Ärztinnen und Ärzte ihre Patienten möglichst lange auf einem Präparat laufen lassen können, weil es, wie wir gerade hinreichend gehört haben, durchaus gute Gründe gibt, das so zu tun?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grosser. – Jetzt hat sich schon ein Doktor, aber kein Arzt gemeldet. – Herr Wegner, bitte schön.

Herr Dr. Wegner (Medipolis): Ich werde versuchen, die Frage zu beantworten. Tatsächlich ist es so, dass die Abrechnung bei den parenteralen Zubereitungen nach den Regelungen der Hilfstaxe erfolgt und dort für im Markt befindliche Biosimilars in der Regel sehr schnell nach Markteintritt eben auch Preisabschläge auf Listenpreise vereinbart werden. Diese prozentualen Preisabschläge sind öffentlich zugänglich. Insofern weiß der Arzt oder kann er in dem Moment, da er ein Biosimilar in der parenteralen Zubereitung verordnet, wissen, mit welchem Abschlag das Produkt abzurechnen ist.

Im Bereich der onkologischen Präparate gelten aktuell im Bereich der öffentlichen Apotheken für Trastuzumab 67,5 Prozent Abschlag und für Bevacizumab und Rituximab 58,5 Prozent Abschlag. Dazu kommen noch die jetzt deutlich erhöhten Herstellerabschläge in Höhe von 12 Prozent. Das heißt, wir bewegen uns dort in Abschlagsregionen zwischen 70 und 80 Prozent auf die jeweiligen Listenpreise der Präparate, die über den ABDA-Artikelstamm ebenfalls öffentlich zugänglich sind. Das ist sozusagen die aktuelle Situation. Auch im Bereich der nicht onkologischen Produkte, sofern biologisch verfügbar, also im Moment hauptsächlich oder eigentlich alleinig das Infliximab, gibt es in der Hilfstaxeregel erhebliche Abschläge auf Listenpreise, die im Übrigen zurzeit gerade auch wieder neu verhandelt werden. Insofern kann der Arzt, auch wenn er es vielleicht im Detail nicht recherchieren möchte, immer davon ausgehen, dass im Falle der Verordnung eines Biosimilars in der parenteralen Zubereitung erhebliche Abschläge an die gesetzliche Krankenkasse zu bezahlen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Püschel.

Frau Dr. Püschel (Medipolis): Ich ergänze die Antwort von Herrn Grosser gern. Ich habe vorhin schon einmal darauf hingewiesen, dass im Grunde damals, als die gesetzliche Kompetenz für den G-BA eingeführt worden ist, zunächst einmal die Ärzte dran waren. Zuerst hat der G-BA in § 40a, im Grunde an die Medizinerinnen und Mediziner gerichtet, geäußert, sie mögen bitte keine Referenzarzneimittel mehr verordnen, sondern Biosimilars; dieser Switch funktioniert. Also, das gesetzgeberische Konzept ist ganz einfach: Der Arzt soll im Grunde in der Kommunikation mit den jeweiligen Patienten möglichst ein biosimilares Produkt verordnen.

Letztendlich, wenn man den Gesetzgeber und auch den Wortlaut ernst nimmt, wäre jetzt im Grunde der nächste Schritt an der Reihe: Wenn sozusagen die Ärzteschaft renitent wäre und das nicht tun würde, sondern an den Referenzarzneimitteln festhielte, dann wäre jetzt ein großes Feld für den G-BA, auch noch den Bereich der Referenzarzneimittel zu den Biosimilars durch die Apotheke switchen zu lassen; und viel mehr und viel weniger ist auch gar nicht gewollt.

Ich meine, daher ist im Grunde von der gesetzgeberischen Logik her sowieso sichergestellt, dass der Arzt oder die Ärztin zusammen mit dem Patienten das zu verordnende Biologikum auswählt. Da sollten am Ende des Tages die Apothekerin und der Apotheker auch nicht hineingrätschen. Solange im Grunde die Mediziner den § 40a der Arzneimittel-Richtlinie ernst nehmen und die Patienten auf ein preisgünstiges Biosimilar – das hat Herr Wegner gerade als Gesetzessystematik und die untergesetzliche Regelung dargestellt – einstellen, gibt es im Grunde für die Apothekerinnen und Apotheker auch nichts hineinzuregieren. Das ist auch nicht der Wunsch des Gesetzgebers, sondern der Wunsch des Gesetzgebers ist es, zu sagen: Okay, wenn wir noch einen Bereich haben, in dem weiterhin Referenzarzneimittel verordnet werden, dann soll im Grunde auch die Apotheke noch einmal eingreifen, um auch dort Wirtschaftlichkeitsreserven zu heben.

Deshalb meine ich: Von Gesetzes wegen ist das lange Laufen auf einem schon von der ärztlichen Seite ausgewählten Biosimilar im Grunde sichergestellt, und ich hoffe, dass der G-BA diese Systematik in der jetzt zu verabschiedenden Richtlinie implementieren wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich weise jetzt nur die Begrifflichkeit „Renitenz der Vertragsärzte“ zurück. Wenn Ärzte auch weiterhin, trotz der Richtlinie des G-BA, in hohem

Anteil Referenzarzneimittel verordneten, dann hätte das sicherlich gute medizinische Gründe, die es offensichtlich nicht zu geben scheint. Das hätte überhaupt nichts mit Renitenz zu tun.

Mich würde interessieren, jetzt mal ganz einfach von G-BA-Vorsitzendem zum Praktiker gesprochen: Sie betreiben eine Apotheke und fertigen parenterale Zubereitungen für zwei oder drei Onkologen, die im Sprengel Ihrer Offizin liegen. Wir hatten eben einmal ganz am Rande das Wort „Verwurf“ gehört und was es da so gibt. Schreibt da jeder Onkologe oder jeder von Ihnen Versorgte das Biologikum oder das Biosimilar auf, das ihm gerade in den Kopf kommt, oder gibt es da auch irgendwelche Kommunikationsstränge, um eben Verwürfe zu reduzieren? Wir hatten ja eben sehr intensiv über die Frage gesprochen: Was geht, was geht nicht? Was empfiehlt die EMA? Nur, damit ich einfach mal aus der Versorgungspraxis weiß, wie das läuft, ob Sie da jetzt drei oder vier verschiedene Wirkstoffe haben, oder ob man versucht, das, ich sage jetzt nicht, im kollektiven Zusammenwirken, aber doch in einer relativ vernünftigen Absprache dann irgendwie zu kanalisieren. – Wollten Sie darauf antworten, Herr Wegner?

Herr Dr. Wegner (Medipolis): Das wollte ich machen. Ich bin da jetzt wahrscheinlich sogar bei den Krankenhausapothekern der Einzige, der jetzt wirklich aus der Versorgung kommt.

Tatsächlich ist es so; ich beschreibe einmal unsere Praxis: Wenn ein biosimilarer Wirkstoff in den Markt kommt, nehmen wir unsere Beratungsaufgabe gegenüber unseren ärztlichen Partnern wahr, indem wir sie darauf hinweisen, sofern sie das noch nicht wissen, und dann dort eine pharmazeutische Beurteilung der Wirkstoffe vornehmen. Sie beinhaltet unter anderem die Zulassungslage, beinhaltet aber auch pharmazeutische Fragen wie beispielsweise Stabilitätsdaten und die preisliche Situation.

Wenn wir dann zu dem Schluss kommen, dass dem Einsatz nichts entgegensteht, dann empfehlen wir das auch. Dann sagen wir: Es gibt jetzt ein Präparat, wir können gemeinsam Geld sparen, und wir empfehlen den Einsatz. – Dann ist es natürlich unser Interesse, und es gelingt – da kann ich jetzt nur für uns sprechen – in unserem Falle auch überwiegend, dass wir uns dann mit unseren Partnern quasi auf ein oder zwei Präparate committen. Wenn ich bei uns in einer zugegebenermaßen relativ großen Versorgung zum Beispiel mit zwei Präparaten pro Wirkstoffgruppe auskomme, dann entstehen dort auch keine Wirkstoffverluste. Etwas anderes könnte es natürlich sein, wenn ich für Kassengruppen noch mehrere Wirkstoffe einführen oder mit mehreren Biosimilars parallel behandeln muss. – Dies erst mal von unserer Seite: Wir können von der praktischen Seite mit den aktuellen Gegebenheiten sehr, sehr gut umgehen und können die vorhin angedeuteten Fehlerquellen absolut ausschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wegner, für diesen Blick in die Praxis, weil das eben die Frage war, die ich mir sehr häufig gestellt habe. Und ich übertrage das mal: Wenn es irgendwie Rabattverträge oder so etwas gäbe, hat man dann eben 35 Tonnen da stehen oder versucht es in irgendeiner Form zu konzentrieren. – Jetzt habe ich Wortmeldungen von Herrn Kirsch und Frau Bornemann und dann Frau Sander mit einer Frage.

Herr Dr. Kirsch (Hexal): Ich wollte nur das ergänzen, was Herr Wegner vorhin zu den Hilfstaxenabschlägen ausgeführt hat. Trastuzumab wurde genannt, 67,5 Prozent; ergänzend noch mal die Klärung: Das gilt nur für die biosimilaren Produkte. Ich darf erwähnen: Die Erstanbieterpräparate haben hier andere Abschläge. Wenn man also unter ökonomischen Gesichtspunkten sozusagen noch etwas ermöglichen möchte, wäre auch dahingehend ein Austausch von Referenz zu Biosimilar sicherlich im Sinne des gesetzlichen Mandats zielführender, weil Biosimilars zu Biosimilars an sich jeweils schon gemäß Hilfstaxe diese 70/80 Prozent Einsparung liefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Aber jeweils vom jeweiligen Ausgangspreis? Also, der Abschlag ist identisch, die Ausgangspreise sind aber möglicherweise geringfügig unterschiedlich. – Okay; nur, damit ich es richtig verstehe. Aber dann geht es in den Bereich

der Pfennigware oder der Euroware. Also, von Pfennigen sprechen wir jetzt nicht; aber dann sind wir jedenfalls nicht mehr in den gigantischen Bereichen. – Frau Bornemann, bitte.

Frau Bornemann (DKG): Ich wollte nur bekräftigen oder bestärken, was Herr Wegner auch schon gesagt hat: Die Absprachen zwischen Arzt und Apotheker, wenn ein Arzneimittel auf den Markt kommt, was preislich deutlich attraktiver ist, erfolgen natürlich von beiden Seiten. Also, die Ärzte haben natürlich genauso das Interesse, nach Wirtschaftlichkeitsgebot zu verordnen, und da sprechen wir uns dann ab und gucken natürlich insbesondere: Wie ist es mit der Lieferfähigkeit? Wie ist es mit dem gesamten Umfang? Wie viele Patienten betrifft das?

Es ist gerade auch in unserem Interesse, möglichst wenig Arzneistoffe oder Arzneimittel in der Herstellung zu haben. Das ist das, was ich vorhin gesagt hatte, dass das Switchen zwischen verschiedenen Präparaten sowohl wegen der Praktikabilität als auch wegen des Chaos unter der Werkbank, wie wir es gerne bezeichnen, auf jeden Fall zu vermeiden ist, weil das irgendwann unübersichtlich ist. Außerdem darf man nicht vergessen, dass alle diese Arzneistoffe ja auch unterschiedliche Möglichkeiten haben. Zum einen kann es in der Applikation Unterschiede geben, aber auch in der Auflösung: Ist es ein Arzneimittel, das nur aufgezoogen werden muss, oder ist es eines, das noch in Lösung gebracht werden muss? Das ist in der Praxis wirklich zu berücksichtigen; denn da können Fehler passieren, die grundsätzlich zu vermeiden sind und vermieden werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bornemann. Das war ja, glaube ich, auch das Argument, das eben Frau Professor Krämer und Herr Professor Dörje anführten. – Frau Professor Krämer, Sie hatten ja diesen harten Switch angesprochen, wenn man sagt, so, an einem Tag wird dann eben komplett umgestellt, egal, wie die Situation ist, sofern nicht besondere Gründe entgegenstehen; denn Sie haben auch die Verwurfsproblematik, Sie haben auch die Problematik, dass es ansonsten zu Kommunikationsproblemen usw. usf. kommen kann. Also, das ordne ich jetzt einfach einmal, sofern Sie nicht widersprechen, in die gleiche Kategorie ein.

Jetzt bekommt Frau Sander von der Patientenvertretung das Wort. – Entschuldigung, dass Sie so lange warten mussten. Aber ich nehme zuerst immer ein paar Stellungnehmer und anschließend Fragesteller, damit hier jeder in der gebotenen Ordnung zu Wort kommt.

Frau Dr. Sander: Auf jeden Fall ist das sehr sinnvoll. Manchmal erledigen sich die Fragen ja auch, jetzt allerdings nicht.

Frau Krämer sprach vorhin vom harten Switch, aber in Absprache mit den Ärzten, und so habe ich jetzt sowohl Herrn Wegner als auch Frau Bornemann verstanden. Es gilt: Apotheken in Absprache mit Ärzten und Ärztinnen. Wenn das jetzt einfach nur ein Switch in der Apotheke ist, wie ist dann sichergestellt, dass am Ende noch alle wissen, was der Patient bekommt? Da sind wir wieder beim Thema Pharmakovigilanz. Wird es jetzt, wenn jemand ein Präparat aufschreibt, die Apotheke aber feststellt, dass es jetzt ein preiswerteres Präparat und höhere Abschläge gibt, also weiterhin so sein, dass diese Situation mit einer Rücksprache einhergeht? Das wäre meine Frage auch im Hinblick auf die zukünftige Regelung: Wie wird sich das in der Praxis gestalten? – Könnten Sie dazu vielleicht schon mal einen Ausblick geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann, möchte, will?

Frau Prof. Dr. Krämer (ADKA): Ich kann etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, selbstverständlich, Frau Krämer.

Frau Prof. Dr. Krämer (ADKA): Natürlich müssen diese Substanzen mit dem Fertigarzneimittelnamen verordnet werden. Wir haben in unseren Ordnungsprogrammen für die verschiedenen Fertigarzneimittel auch verschiedene Protokolle hinterlegt. Man kann eigentlich nur das Protokoll benutzen, auf das wir uns hinsichtlich der Substanz im Krankenhaus geeinigt haben. Ich hatte eben gesagt, dass man da einen Beschluss der

Arzneimittelkommission hat, und man kann eigentlich nur wechseln, wenn man insgesamt wieder einen neuen Beschluss herbeiführt, dass man auf ein anderes Produkt wechseln möchte. Aber man kann jetzt nicht täglich irgendetwas anderes verordnen, zumal das auch die Verordnungsprogramme dann in dem Moment gar nicht hergeben, wenn man digital verordnet. Insofern weiß also jeder genau, was eingesetzt wird, es sei denn, es ist ein Ausnahmefall, wo ein ganz bestimmtes Arzneimittel, ein Fertigarzneimittel, eingesetzt werden muss, wobei dann natürlich auch in der Krankenhauspatientenakte hinterlegt ist, welches Produkt und welche Charge eingesetzt wurde. Also, die Pharmakovigilanz ist dann gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bekommt Frau Müller das Wort.

Frau Müller (VZA): Ich wollte auch noch mal auf die Frage von Frau Sander eingehen, weil wir da eben auch sehen, dass es noch einer konkreten Regelung bedürfte, wenn man sich dieser Thematik insgesamt so annäherte, wie man das vorhat. Aktuell ist es nämlich nicht so, dass es gesetzliche Regelungen dazu gibt, sodass die Ärzte zuverlässig davon erführen, wenn in der Apotheke substituiert würde. Es ist kein Ding der Unmöglichkeit, so etwas zu implementieren. Ich sage das jetzt so, aber wenn wir darauf gucken, wie ansonsten die digitalen Informationsübermittlungsprozesse voranschreiten, dann ist das etwas, was man sich eben schon auch gut überlegen muss, nämlich wie eine solche Entscheidung der Apotheke, die ja auch die Therapiehoheit des Arztes möglicherweise ein Stück weit infrage stellt, dann auch Eingang in die Patientendokumentation findet. Also, aktuell stellen wir uns das so vor, dass der Arzt die Beutel abfotografiert, oder was? – Herr Hecken, ich sage das jetzt mal bewusst so ein bisschen provokativ: Es fehlt schlichtweg aktuell an einer Regelung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, jetzt sind wir ja immerhin so weit, dass der Arzt die Beutel abfotografiert, weil er verstanden hat, dass ausgetauscht wird. Damit sind wir schon ein ganzes Stück weiter als bei der letzten Anhörung, als es keine Telefonverbindung zwischen Apotheke und Arzt gab, als niemand überhaupt die Aufdrucke auf den Beuteln las. Insofern, so merke ich, haben wir schon einen gewissen digitalen, technischen und kulturellen Fortschritt gemacht.

Okay. Jetzt gibt es Wortmeldungen von Herrn Wegner, Frau Sander, Herrn Bretthauer und Herrn Meier, und dann würde ich auch gern langsam Schluss machen.

Herr Dr. Wegner (Medipolis): Ich kann nur ergänzen, was Frau Müller gesagt hat. Eine automatische Rückmeldung zum Austauschprozedere ist aktuell nicht etabliert. Natürlich sind in den Apotheken alle Daten vorhanden, weil die Herstellung selbstverständlich entsprechend dokumentiert wird, mit Charge, Hersteller usw. Aber außer der Beschreibung auf dem Etikett, der eindeutigen Beschriftung des Etikettes, ist es tatsächlich nicht so, dass es abgebildet ist, Pharmakovigilanzketten quasi vom Hersteller bis zum Patienten lückenlos darzustellen. Tatsächlich gibt es in der Praxis auch wirklich noch den Fall, dass Patienten sehr intensiv auf Datenschutz beharren bzw. eine Informationsweitergabe unterbinden. Also, wir sehen es schon noch immer mal in der Praxis – das ist nicht nur eine theoretische Betrachtung –, dass uns Patienten durchaus untersagen, irgendwelche Daten zu kommunizieren, auch zu Krankenkassen; insbesondere im Privatbereich ist das schon immer mal der Fall.

So, wie es jetzt formuliert ist, ist eine durchgängige Pharmakovigilanzabbildung nicht gegeben; das muss man ganz klar sagen. Also, da müsste man schon noch mal ein bisschen intensiver hineingehen bzw. dort Regelungen treffen. Es ist nicht unlösbar dargestellt, aber es ist im Moment so nicht gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei wir ja jetzt schon rudimentär in Absatz 4 die Verpflichtung zur Information des Verordners über die erfolgte Ersetzung haben. Das wäre ja schon mal etwas, woran man noch herumbasteln könnte. – Jetzt habe ich Frau Sander.

Frau Dr. Sander: Frau Krämer, ich habe verstanden, Sie sind von den Krankenhausapothekern. Ich wollte auch noch einmal wissen, wie es für die Niedergelassenen ist. Ich habe jetzt aber

Herrn Wegner schon so verstanden, da er es bereits etwas ausgeführt hat, dass es im niedergelassenen Bereich dann vielleicht mit der Rückmeldung noch schwieriger wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wegner vielleicht noch mal.

Herr Dr. Wegner (Medipolis): Genau, das ist der Punkt. Wie gesagt, auf Nachfrage und situativ ist das alles darstellbar. Aber es ist im Moment routinemäßig nicht etabliert, irgendwelche Austausche in Richtung Arztpraxis zu kommunizieren. Das war bisher auch nicht notwendig, weil bisher klar ist, dass das, was auf dem Rezept steht, in die Infusionslösung kommt. Diese prozessuale Abbildung ist bisher nicht notwendig. Im Moment ist die Situation so, dass alle Pharmakovigilanzketten lückenlos eingehalten werden können. Das könnte durch die neue Regelung aufgeweicht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bretthauer.

Herr Bretthauer (Pro Generika): Nur als quasi fehlendes Mosaiksteinchen erinnere ich an dieser Stelle noch einmal kurz an das Krankenhauspflegeentlastungsgesetz, wo der Gesetzgeber ja sogar die Verpflichtung „E-Rezept für parenterale Zubereitung“ aufgehoben hat, wo also im Grunde genommen noch weniger Dokumentation erfolgt und – zweiter Punkt – auch eine Verpflichtung zur Dokumentation der Chargennummer als Teil der Dispensierinformation nur dann erfolgen kann/soll, wenn es technisch möglich ist. Jetzt hat der Gesetzgeber viel Weisheit, die wir nicht alle immer nachvollziehen können, aber das ist ja auf jeden Fall eher noch einmal ein Stolperstein in dem System einer lückenlosen Information. Deswegen für diejenigen, die nachschauen wollen, ganz kurz nur die Gesetzesquellen dazu: §§ 312 und 360 SGB V.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bretthauer. Unmittelbar nach Ende der Anhörung schauen wir alle sofort nach. Okay. – Jetzt bekommt Herr Meier das Wort.

Herr Meier (DGOP): Wir als Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie haben ja Mitgliedschaft in Krankenhäusern und in niedergelassenen Apotheken, die Zytostatika herstellen. Wir sind der Meinung, dass der Hinweis darauf, dass die Information an den Verordner gegeben werden soll, welches Produkt verwandt wird, wenn ein Austausch stattgefunden hat, hier völlig richtig und vernünftig formuliert worden ist. Zum anderen ist es natürlich so, dass dann, wenn auf den Etiketten auch der Handelsname steht, das für jeden eindeutig ist, sodass es für denjenigen, der die Anwendung beim Patienten sozusagen übergibt, wie auch für den Patienten selbst überprüfbar ist.

Ich denke, dass die Diskussion, die wir hier geführt haben, wegen der Kliniken divergiert, in denen Arzneimittelkommissionen festlegen, welche Substanzen zum Einsatz kommen. Der Hinweis zu der harten Umstellung bedeutet ja nichts anderes, als dass dann, wenn sozusagen eine Entscheidung getroffen ist, eine Umstellung gemacht wird. Das bedeutet ja nicht, dass man von Tag zu Tag eine harte Umstellung in die eine oder andere Richtung vornimmt, sondern dass das halt eine grundsätzliche Entscheidung ist, die dann also umgesetzt wird.

Herr Wegner hat auch angesprochen, dass in Kommunikation mit den entsprechenden Ärzten im niedergelassenen Bereich entsprechende Maßnahmen ebenfalls stattfinden können, sodass ich der Meinung bin, dass das also gewährleistet ist. Gleichwohl weiß ich aus der Praxis, dass es durchaus Hinweise von ärztlicher Seite gibt, die besagen: Der Patient hatte Nebenwirkungen bei dem Einsatz; ich möchte ganz gerne das Originalprodukt wieder eingesetzt haben. – Aber ich denke, diese Maßnahmen haben sich in der Zeit verlaufen.

Insofern denke ich zum Ersten, dass die Diskussion, die jetzt geführt worden ist, in die richtige Richtung geht, dass wir das im Hinblick auf die Pharmakovigilanz betrachten müssen, und dass wir zum Zweiten aber auch – das ist natürlich leider nicht die Aufgabe dieses Ausschusses – uns im Nachhinein wirklich noch die Frage stellen müssen, inwieweit die Verfügbarkeit der verordneten Produkte dann auch gewährleistet ist. Das ist ja das, was uns sozusagen in den letzten Jahren am meisten geschmerzt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meier. Ich will jetzt nur der guten Ordnung halber sagen: In den Eingangsargumenten haben eine ganze Reihe von Stellungnehmern damit argumentiert, dass, wenn jetzt hier noch mehr Wirtschaftlichkeit als über die Hilfstaxe ohnehin schon gegeben hineinkommt, es dann à la longue zu Lieferengpässen führen könnte. Es ist aber von allen gesagt worden, dass es bislang konkrete Anhaltspunkte dafür noch nicht gibt, was natürlich aber kein Grund dafür ist, sich jetzt in die Hängematte zu legen und zu sagen: Ja, alles gut in der Republik. – Vor diesem Hintergrund, in diesem Zusammenhang habe ich das eben bislang gesehen.

Dann stelle ich an die Bänke, an die Patientenvertretung die Frage: Gibt es zu den Absätzen 3, 4 und 5, Pharmazeutische Bedenken, dann auch noch konkrete Fragen? – Das sehe ich nicht. Gibt es dazu Anmerkungen von den Stellungnehmern, die bisher nicht bereits diskutiert worden sind? – Herr Said.

Herr Dr. Said (ABDA): Wir referenzieren nochmals auf die Position B2 zum Punkt 4, in der man Gewährleistung zur Dokumentation nimmt und worin auf die Kenntnissgabe des Austausches Richtung Arzt verwiesen wird. Das ist sicherlich der Besonderheit dieser Substitutionsregelung und dem vulnerablen Patientenkollektiv geschuldet. Gleichzeitig ist aber über § 20 der Apothekenbetriebsordnung bereits die Informations- und Beratungspflicht der Apotheke rechtlich umrahmt. Insofern sehen wir es sehr kritisch, hier weitergehende Dokumentations- und Informationsleistungen festzuziehen.

Grundsätzlich unterstützen wir beispielsweise robuste IT, die automatisierte Informationsweitergabe, wie von den Vorrednern auch schon angemerkt, was nötig wäre. Das wäre dann mit einem geringen Aufwand oder keinem Aufwand verbunden. Aber Zusatzaufwände wie Zusatzdokumentationen und Informationen der guten Ordnung halber wären aus unserer Sicht ein Mehraufwand, der für die Apotheken entsprechend auch zu vergüten wäre, wenn dann unter diesen Aspekten weitere Beratungs- und Dokumentationspflichten festgelegt werden würden, die über denen laut § 20 Informations- und Beratungspflichten laut Apothekenbetriebsordnung stünden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Said. – Ich habe das eben nur deshalb angesprochen, weil seitens der ärztlichen Stellungnehmer und seitens verschiedener pharmazeutischer Unternehmen auf die große Gefahr hingewiesen wurde, dass man in der Arztpraxis eben nicht weiß, basierend auf der jetzt schon nach der Apothekenbetriebsordnung und sonstigen Obliegenheiten ohnehin zu erstattenden Unterrichtung, was hier möglicherweise abgeliefert wird. Insofern war das ein Reflex auf die geäußerten Bedenken, womit natürlich die Frage der Vergütung überhaupt nicht beantwortet ist. Okay; wir nehmen das zur Kenntnis. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Müller.

Frau Müller (VZA): Ich würde gerne noch zu Absatz 5 des Beschlusses Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Pharmazeutische Bedenken, ja.

Frau Müller (VZA): Genau. Darüber haben wir bislang noch gar nicht gesprochen. Ich glaube, das ist an dieser Stelle auch ein sehr apothekerliches Thema. Dort soll geregelt werden, dass die Apotheke von einer Ersetzung absehen kann, wenn sich patientenindividuelle Aspekte ergeben; da wird auf § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung verwiesen. Dort heißt es, dass die Verschreibung nicht beliefert werden darf, wenn sich unter anderem sonstige Bedenken ergeben. Nach der Apothekenbetriebsordnung läuft das so, dass man entsprechend Rücksprache mit dem Arzt halten muss.

Die Regelung jetzt hier in Absatz 5 verstehe ich eher so, dass die Apotheke quasi unter Umständen, wenn zum Beispiel Nebenwirkungen bekannt sind, Unverträglichkeiten, Allergien oder andere patientenindividuelle Gründe gegen die Ersetzung sprechen, selbst entscheiden können darf, dass sie nicht ersetzt. Wir sehen eine riesige Retax-Gefahr auf die Apotheken zurollen, Herr Professor Hecken, wenn wir das so unbestimmt stehen lassen. Das ist ja im Ansatz vor allen Dingen im Patienteninteresse gut gedacht und auch richtig. Aber wenn hier

Null-Retaxationen der Krankenkassen in der Folge eines solchen Ersetzungsverzichtes nicht explizit ausgeschlossen werden, sehen wir hier wirklich eine sehr große Retaxationsgefahr für die Apotheken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. Ich glaube, das war noch mal ein sehr wichtiger Hinweis.

Ich war bei verschiedenen Veranstaltungen, bei denen dies eben auch als Punkt adressiert worden ist. Ich sage das nur wertneutral, ich schildere das dort Geäußerte nur wertneutral: Welcher Apotheker oder welche Apothekerin wird dieses Risiko eingehen? Er oder sie wird dann natürlich austauschen, koste es, was es wolle, weil eben ansonsten schon der Arzt große Probleme hat, am Ende des Tages gegenüber der Kasse bestimmte Nachweise zu führen. Wie kann man insbesondere in der momentanen Situation des Patienten/der Patientin liegende Dinge zur Anwendung bringen, wenn der Patient dann eben die Applikation in der Arztpraxis erhält?

Also, das ist ein schwieriges Thema, wobei ich das gar nicht wertend meine; vielmehr ist es bereits mehrfach vorgetragen worden. – Okay, danke, dass Sie das jetzt hier noch einmal zu Protokoll gegeben haben. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Clausen.

Herr Clausen: Darf ich schon zu 6., Weitere Einwände, etwas fragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie dürfen alles. Sie dürfen.

Herr Clausen: Ich habe nun viel Neues gehört, und zur Orientierung hätte ich gerne eine Antwort auf eine grundsätzliche Frage, die vielleicht Pro Generika beantworten kann, aber auch gerne alle anderen, die sich sonst berufen fühlen.

Mit dem hier diskutierten Austausch von Fertigarzneimitteln für parenterale Zubereitungen sollen – so habe ich es verstanden – Kosteneinsparungen erzielt werden. Inwieweit können die jetzt hier diskutierten Regelungen vor dem Hintergrund der aktuellen Verordnungslage mit Biosimilars und angesichts etwaiger Risiken und negativer Effekte zu zusätzlichen Kosteneinsparungen führen? Ich meine das jetzt in Bezug auf Verwürfe, Fehler bei der Zubereitung und schon existierende hohe Ordnungsquoten von Biosimilars auf der einen Seite und Verunsicherung der Patienten, Nichtgewährleistung der Pharmakovigilanz und dem auftretenden Versorgungsproblem bei Generika auf der anderen Seite. Ich frage danach nur zur Orientierung für mich und unseren Verband.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann können wir jetzt noch einmal das zusammenfassen, was eben bereits von verschiedenen Stellungnehmern gesagt worden ist. Ich mache es nicht. Wer möchte das noch mal zusammenfassen?

Wir haben also bereits gehört, dass es über die Hilfstaxe Abschläge gibt. Wir haben schon gehört, dass es sehr hohe Biosimilar-Verordnungsanteile gibt. Ob es Probleme in der Nachverfolgbarkeit und in der Unterrichtung des Arztes gibt, weiß ich nicht; darüber, ob es Behandlungsnachteile gibt, existieren keine Studien. Ob der Austausch letztendlich dazu führt, hin und her zu switchen, dass Behandlungserfolge schlechter werden, darüber gibt es keine Studien. Aber Frau Neubert und Herr Wegner können das vielleicht jetzt noch mal zusammenfassend beantworten, und Pro Generika war ja ausdrücklich angesprochen; ihnen würde ich dann auch noch mal das Wort geben.

Frau Prof. Dr. Neubert (DGKJ): Mein Kommentar war eigentlich noch mal ganz grundsätzlich; aus der Sicht der Kinder- und Jugendmedizin wollte ich mich noch mal zu Wort melden. Wir hatten initial eigentlich nicht gesagt, dass man Kinder und Jugendliche prinzipiell von diesen Darlegungen ausnehmen soll; aber wenn ich die Diskussion verfolge, ist es doch alles sehr komplex. Ich würde jetzt durchaus dafür plädieren, dass man in diesem Gesetzentwurf die Kinder und Jugendlichen ausnimmt, wie auch ein Vorredner schon gesagt hat, weil einfach die Folgen da nicht absehbar sind und es einfach so viele individuelle Besonderheiten mit Darreichungsformen und Zulassungsstatus gibt. Mit all den Bemühungen, überhaupt klinische

Studiendaten zu generieren, ist das alles noch einmal eine ganze Stufe komplexer. Deswegen würde ich mich aus Sicht der Kinder- und Jugendmedizin dafür aussprechen, Kinder und Jugendliche erst einmal davon auszunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bitte Herr Wegner.

Herr Dr. Wegner (Medipolis): Um die Frage nach den noch vorhandenen Einsparpotenzialen aus unserer Sicht zu beantworten: Letztlich geht es darum, den Restmarkt an Referenzarzneimitteln durch Biosimilars zu ersetzen, sofern eben keine medizinischen Gründen dagegen sprechen. Das ist eigentlich der einzige Punkt, an dem wir jetzt noch irgendwie relevante Einsparmöglichkeiten sehen, weil das, wie gesagt, die Hilfstaxe mit 70/80 Prozent Abschlag in dem Bereich regelt. Das ist sozusagen etwas, was man vielleicht noch erreichen kann, indem man dem restlichen Markt, der im einstelligen Prozentbereich liegt, irgendwie bei 5 Prozent, quasi die Möglichkeit gibt – da sage ich: die Möglichkeit, nicht die Verpflichtung –, letzten Endes auf der Ebene der Apotheke noch auszutauschen, man also dem dortigen engen Regelungsauftrag folgt und letzten Endes dort einen Austausch von Referenzarzneimittel gegen Biosimilar ermöglicht. Das ist eigentlich das, was wir noch sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Pro Generika, Sie waren direkt angesprochen. Wollen Sie sich äußern? Sie müssen nicht.

Herr Bretthauer (Pro Generika): Ich mache es ganz kurz, weil Sie es super zusammengefasst haben und Herr Wegner es super zusammengefasst hat.

Ich will nur einen Punkt hinzufügen, der ein politischer ist – bitte sehen Sie es mir nach –, weil wir meiner Meinung nach darauf achten müssen, nicht Mechanismen zu schaffen, die nicht auch in sich selbst einen Mechanismus haben, quasi innezuhalten; denn das ist das, was wir bei Generika gesehen haben. Wir sehen, dass im Grunde genommen erst die Engpässe dazu geführt haben, dass man beginnt nachzudenken, ohne dass die Schraube ein Stück weit überdreht. Meines Erachtens lassen die Abschläge, die hier genannt wurden, die hohen Rabattvertragsverordnungsquoten von 90 Prozent über Biosimilars, die es jetzt schon gibt, das erkennen, was Sie sagen, Herr Wegner: Ich würde sagen, da ist noch ein Rest an Umstellungen von Referenzarzneimittel auf Biosimilars zu tun. Der Rest, glaube ich, läuft dann wirklich Gefahr, dass wir an der Stelle das Generika-Spiel 2.0 sonst einfach wiederholen. Das ist wohl nichts, was wir in dieser Indikation wirklich wollen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marxen.

Herr Marxen (VZA): Ich wollte aus der Praxis noch mal Ihre offene Frage beantworten, ob wir aktuell ein Dokumentationsproblem haben. Das haben wir aktuell nicht. Wie dargelegt wurde, haben wir entweder die ärztliche Verordnung, die bei den Biosimilars noch eins zu eins umzusetzen ist, oder wir haben über die Herstellprotokolle, über die Hashcodes der Abrechnung ganz klar dargelegt, was der Patient bekommen hat, auch wenn er das vielleicht, wenn er das Etikett nicht fotografiert, nicht weiß. Aber das ist jederzeit dokumentierbar. Das heißt, in der aktuellen Situation haben wir das Problem nicht.

Was wir fürchten, ist die Steuerung von außen, die unsere Prozesse in den Apotheken verkompliziert. Wir reden nicht nur von betroffenen Patienten, sondern wir reden auch von betroffenen Fachkräften, die unter der Überbürokratisierung sowieso schon ein wenig ächzen. Wenn also die Produktauswahl bei diesen meist sehr kurzfristig herzustellenden Therapien noch weiter verkompliziert wird, dann ist das kein emotionales Argument, sondern dann ist das versorgungs- und sicherheitsrelevant. Deswegen kommt auch von mir aus der Praxis nur nochmals der Appell, möglichst keine Verkomplizierung und keinen zusätzlichen Aufwand in ohnehin komplexen Versorgungsstrukturen zu etablieren, die ja, wie heute mehrfach ausgeführt wurde, eigentlich ganz gut funktionieren, sondern den gesetzlichen Auftrag – ich zitiere da einig andere – möglichst restriktiv auszuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dieser apothekenpragmatische Ansatz ist eben von Herrn Wegner klar dargestellt worden, und das zeigt auch, in welchem Spannungsverhältnis heute

schon Entscheidungen getroffen werden. Der Offizinapotheker diskutiert dann oder berät mit zwei, drei Doktores, die er beliefert, vielleicht auch mit mehreren, und dann findet man ein Commitment, dass man sagt: Okay, wir nehmen bei jeder Wirkstoffklasse zwei Wirkstoffe, damit der Verwurf nicht zu hoch wird, damit es flott geht, damit wir dann eben noch Liefersicherheit haben. Ich gehe einmal davon aus, dass dabei der individuelle Patient immer im Mittelpunkt steht, sowohl beim Doktor wie auch beim Offizinapotheker, und sage dies, weil hier teilweise so getan wurde, als würde jeder Austausch zu einer unmittelbaren Patientengefährdung führen.

Dann hat man eben für eine gewisse Zeit ein Commitment, bis dann möglicherweise ein neuer Wirkstoff oder ein neues Biosimilar oder was auch immer kommt, das möglicherweise dann zum Überlegen Anlass gibt. Dies erhöht natürlich die Liefersicherheit in der Apotheke, erhöht die Sicherheit der Prozesse, zeigt aber, dass man den generellen Switch dann durchaus vornehmen kann, damit wir es einfach einordnen. Das wird heute so schön deutlich, wenn man auf der einen Seite die ärztliche Sicht hört, wo man sagt, es geht überhaupt nicht, und auf der anderen Seite die Apothekersicht: Wenn man mit den Doktores spricht, dann geht es schon; es darf nur nicht zu viel werden, damit es in der Apotheke noch operationalisierbar ist.

Damit haben wir meines Erachtens die Hauptproblempunkte auf dem Tisch liegen, jenseits der Frage danach, ob es 5 Prozent, 8 Prozent oder 14 Prozent sind, die ich da am Ende des Tages noch herausquetschen kann, und danach, welche Auswirkungen das mittelfristig hat; denn heute haben wir noch keine Lieferengpässe. – Das war jetzt meine Zusammenfassung des heutigen Tages. Ich glaube, wir haben so ziemlich alle Problempunkte adressiert.

Gibt es noch Wortmeldungen? – Dann bedanke ich mich bei Ihnen allen. Wir werden das sicher nochmals sehr intensiv zu diskutieren haben, was wir jetzt a) in allen Stellungnahmen gelesen und b) heute Nachmittag diskutiert haben. Wir können diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie uns an Ihrem Wissen und an Ihren Positionen haben teilhaben lassen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Nachmittag. – Danke schön. Ich schließe diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 16.43 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

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

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die
Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie:

§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten
biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei
parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen
Anwendung

Vom 6. Dezember 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2022 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 3a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

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

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 16. Januar 2023

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: biosimilars@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren AM-RL – Neufassung § 40b“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 12. Dezember 2022 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 6. Dezember 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:
12. Dezember 2022

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM RL):
§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 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 Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung**

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

16. Januar 2023

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

Anlagen

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung

Vom 6. Dezember 2022

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 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 Sätze 5 und 6 SGB V“ eingefügt.

II. Nach § 40a wird folgender § 40b eingefügt:

„§ 40b Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Absatz 1a Sätze 5 und 6 SGB V

(1) Die Apotheken sind bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel an Versicherte zur Ersetzung durch ein

Position A + B1	Position B2
wirkstoffgleiches, preisgünstiges	im Wesentlichen gleiches, preisgünstiges

Position A	Position B1 + B2
-	verfügbares

Arzneimittel verpflichtet, wenn es sich um eine parenterale Zubereitung aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten handelt.

Das zu verarbeitende Fertigarzneimittel muss mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels sowie

Position A	Position B1 + B2
für ein gleiches Anwendungsgebiet	mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels

zugelassen sein. Die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels gilt nicht, soweit der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Ersetzung des Fertigarzneimittels durch ein

Position A + B1	Position B2
wirkstoffgleiches	im Wesentlichen gleiches

Arzneimittel ausgeschlossen hat.

- (2) Die Ersetzung nach Absatz 1 ist vorrangig durch ein Fertigarzneimittel vorzunehmen, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 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 Absatz 8a SGB V, hat die Apotheke unter Berücksichtigung der Bestimmungen nach § 129 Absatz 5c SGB V die Ersetzung durch ein preisgünstigeres Fertigarzneimittel vorzunehmen.

Position A+B1	Position B2
-	Dabei muss gewährleistet werden, dass nicht bei jedem Therapietermin ein Austausch des verordneten biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches preisgünstigeres Präparat in der Apotheke vorgenommen wird.

- (3) Ein Austausch erfolgt nach Maßgabe der Absätze 1 und 2 zwischen dem verordneten Fertigarzneimittel und einem

Position A + B1	Position B2
wirkstoffgleiches	im Wesentlichen gleichen

biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittel, 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	. 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-

auf dasselbe Referenzarzneimittel wie das Verordnete zugelassen ist.	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)

Position A + B1	Position B2
-	<p>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 besonders in den Fällen, in denen Patienten und Patientinnen die parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung selbst in den Apotheken entgegennehmen.</p> <p>Es muss gewährleistet sein, dass der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin explizit über eine erfolgte Ersetzung des verordneten biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel in Kenntnis gesetzt wird.</p>

(5) Die Apotheke kann bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung auch unter Würdigung patientenindividueller Aspekte von einer Ersetzung absehen.

- III. Unter Ziffer IV. Verzeichnis der Anlagen zur Richtlinie wird die Bezeichnung der Anlage VIIa wie folgt geändert:
1. Der Bezeichnung der Anlage VIIa wird der Wortlaut „zum Abschnitt M“ vorangestellt.
 2. Die Angabe „Satz 3“ wird durch die Wörter „Sätze 3 und 5 bis 6“ ersetzt.
- IV. In der Überschrift der Anlage VIIa wird die Angabe „Satz 3“ durch die Wörter „Sätze 3 und 5 bis 6“ ersetzt.
- 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 G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 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 Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei
parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen
Anwendung

Vom 6. Dezember 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zu Absatz 1	3
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 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 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

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.

Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurde der Regelungsauftrag zwischenzeitlich 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.

In Anbetracht des geänderten Regelungsauftrags hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA mit Beschluss vom 6. Dezember 2022 das o. g. Verfahren zur Änderung der AM-RL eingestellt.

Mit dem vorliegenden Beschluss wird zugleich ein gesondertes Stellungnahmeverfahren unter Berücksichtigung der geänderten Rechtsgrundlage eingeleitet.

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Sätze 5 und 6 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.

Gemäß § 129 Absatz 1a Sätze 3 bis 6 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 2023 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Dabei sollen gemäß § 129 Absatz 1a Satz 6 die Hinweise zur Austauschbarkeit durch Apotheken zunächst für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten erfolgen. Gemäß Artikel 21 Absatz 4 des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 9.8.2019 (BGBl. I S. 1202) sind die damit korrespondierenden Regelungen in § 129 Absatz 1 Satz 12 SGB V mit Wirkung ab dem 16. August 2022 in Kraft getreten. Da die Hinweise des G-BA in § 40a der AM-RL einzig der Konkretisierung einer wirtschaftlichen ärztlichen Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln dienen, geht der G-BA weiterhin davon aus, dass diese Regelungen derzeit – bis zur Änderung der AM-RL durch Aufnahme der Hinweise für den Austausch in Apotheken – für die Apotheken noch ohne Auswirkung bleiben.

Zu den Regelungen im Einzelnen:

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. 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.

Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin kann insoweit auch in medizinisch begründeten Einzelfällen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte 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 + B1	Position B2
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. Eine Bewertung zur Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der zuzuordnenden Arzneimittel erfolgt in diesem Zusammenhang durch den G-BA nicht, sondern dient	Um die sprachliche Unterscheidung des § 129 SGB V von „biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln“ und Generika aufzugreifen und fortzuführen, wird im § 40b für die Vorgaben zu biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln anstelle des im § 129

lediglich als Ausgangspunkt einer Beurteilung für die Hinweise, welche Arzneimittel als „im Wesentlichen gleiche“ im Sinne des Gesetzes anzusehen sind.	SGB V verwendeten Begriffes „wirkstoffgleich“ der Begriff „im Wesentlichen gleich“ genutzt.
---	---

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“).

Auch bei einer Ersetzung wirkstoffgleicher / im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung durch Apotheken ist gemäß § 17 Absatz 5 Satz 1 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) für die durch die Apotheke zubereitete applikationsfertige Einheit zu gewährleisten, dass die Zubereitung mit der Verordnung in Wirkstärke und Packungsgröße bzw. Volumenübereinstimmt.

Mit § 40b Absatz 1 wird darüber hinaus klargelegt, dass für die Ersetzung wirkstoffgleicher / im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung Voraussetzung ist, dass das für die parenterale Zubereitung verwendete Fertigarzneimittel mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen ist. Potentiell austauschbare Fertigarzneimittel nach Maßgabe des Absatzes 3 sind insoweit nicht für eine Ersetzung durch Apotheken vorgesehen, wenn diese nicht mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen sind. Zur Prüfung dieser Voraussetzungen 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. Sofern für einen Wirkstoff Referenzarzneimittel oder Biosimilars mit abweichenden Applikationsarten zugelassen sind, werden die Arzneimittel jeweils mit einem entsprechenden Klammerzusatz sowie in getrennten Zeilen aufgeführt. Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind darüber hinaus grundsätzlich zu beachten.

Ein Biosimilar ist in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen, kann aber in Ausnahmefällen auch für weniger Indikationen oder Applikationsarten zugelassen sein, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen, die in manchen EU-Ländern bestehen. Auch

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

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

können bei den zugelassenen Anwendungsgebieten Indikationen fehlen, wenn beispielsweise die entsprechende Dosisstärke nicht verfügbar ist (z. B. pädiatrische Indikationen).

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 wird gemäß Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 [3] als geringfügige Änderung des Typs IB eingestuft. Diese Klassifizierung erfolgt nach Buchstabe C.I.2.a der „Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen“ [4] 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>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 [1] 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,</i></p>

3 Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 (Zugriff am 31.3.22)

4 Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen (2013/C 223/01): [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN)

Ausweislich der Hinweise der EMA [5] zu „Biosimilar medicines: marketing authorisation“, Frage 2.9 „How can I update the product information of my similar biological medicinal product after expiry of the patent of the reference medicinal product?“ handelt es sich bei der Angleichung der zugelassenen Anwendungsgebiete des Biosimilars an die zugelassenen Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels um eine geringfügige Änderung des Typs IB nach Verordnung (EU) Nr. 1234/2008. 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 ist somit arzneimittelrechtlich dem für Generika einschlägigen Verfahren im Wesentlichen angenähert. Daher ist es angemessen, in der Folge auch für

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“ [6] 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.“*

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

5 European Medicines Agency: Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications, 2019 (Zugriff am 31.3.22)

6 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)

Biosimilars die gesetzliche Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V anzuwenden.	entsprechende Prüfung der Sicherheitsdaten durch die Zulassungsbehörde zugrunde.
--	--

2.2 Zu Absatz 2

Fertigarzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht, sollen verwendet 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 Absatz 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse hergestellt wird.

Ein Austausch von Fertigarzneimitteln durch Apotheken, für die keine entsprechende Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V besteht, erfolgt 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).

Position A + B1	Position B2
	Der mehrfache Therapiewechsel von im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln ist bisher nicht gut untersucht. Nicht auszuschließen ist mangels entsprechender Untersuchungen bis jetzt auch, dass die Immunogenität von Substanzen und damit der frühzeitige Wirkverlust der Therapie durch multiple Wechsel erhöht wird. Deshalb sollte die Möglichkeit einer Ersetzung bei jeder einzelnen Therapiegabe mit der Folge eines multiplen Wechsels bei der Patientin oder dem Patienten, d. h. der Verabreichung wechselnder im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel, unbedingt vermieden werden.

2.3 Zu Absatz 3

Nach § 40b Absatz 3 kann grundsätzlich eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches / im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel 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 Arzneimittels im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) durch ein Referenzarzneimittel erwogen werden.

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 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.

der Richtlinie 2001/83/EG im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist.	
---	--

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.

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 / im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel 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 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 [7] vorbehaltlich der Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt.

2.4 Zu Absatz 4

Position A +B1	Position B2
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 und Information der Patientinnen und Patienten außerhalb der Arztpraxen befürchtet wird – in den Hintergrund. Die Aufnahme eines Hinweises	Da nicht ausgeschlossen ist, dass parenterale Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung durch die Patientin oder den Patienten selbst abgeholt und zur ärztlichen Anwendung in die Praxis verbracht werden, ist auch in diesem Rahmen die Information und Beratung durch Apotheken von Bedeutung. Die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln besteht schon nach § 20 der ApBetrO.

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

<p>zur Information und Beratung durch Apotheken in § 40b ist mit Blick auf den konkretisierten Regelungsauftrag für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung insoweit entbehrlich.</p> <p>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.</p> <p>Durch die in § 40b vorgesehenen Regelungen zur Ersetzung von Biologika durch wirkstoffgleiche / im Wesentlichen gleiche Arzneimittel entsteht keine neue Situation in der Apotheke, da auch bislang schon bei jeder Abgabe biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel die Chargenbezeichnungen zu dokumentieren sind. Die Dokumentation zur Gewährleistung der Pharmakovigilanz ist keine Voraussetzung, die einer Ersetzung von Biologika durch Apotheken gemäß § 40b entgegensteht.</p>	<p>Gemäß § 20 ApBetrO ist unter anderem durch Nachfrage festzustellen, inwieweit gegebenenfalls weiterer Informations- und Beratungsbedarf besteht. Im Sinne der Qualitätssicherung muss der Arzt oder die Ärztin explizit über eine Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels in Kenntnis gesetzt werden, unabhängig davon, ob das Fertigarzneimittel direkt dem/der das Arzneimittel verabreichenden Arzt/Ärztin oder zunächst dem Patienten/der Patientin ausgehändigt wird.</p> <p>Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind grundsätzlich zu beachten.</p> <p>Die gesetzlichen Regelungen zu Information und Beratung in Apotheken bleiben unberührt.</p>
---	--

2.5 Zu Absatz 5

Position A+B1	Position B2
	<p>Ausnahmen von der Pflicht zur Ersetzung von Arzneimitteln sind nach den allgemeinen Vorgaben der ApBetrO bei unklaren Verordnungen vorgesehen. Können unter Berücksichtigung der Voraussetzungen zur Austauschbarkeit wirkstoffgleicher / im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel die zu verwendenden Arzneimittel nicht eindeutig bestimmt werden [Pos. B2: (z. B. wenn nur der Wirkstoffname auf dem Rezept vermerkt ist und daraus die Voraussetzungen hinsichtlich der übereinstimmenden Anwendungsgebiete und/oder der Applikationsform nicht zweifelsfrei bestimmbar sind)], darf eine Verordnung ohne vorherige Beseitigung der Unklarheit nicht bedient werden. Enthält eine Verschreibung einen für die Apotheke 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).</p>

Nach § 17 Absatz 5 ApBetrO kann bei Vorliegen sonstiger Bedenken unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation ein Absehen von einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches/ im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel durch die Apotheke

gerechtfertigt sein. Für die Apotheke können sich bestimmte patientenindividuelle Aspekte als relevant darstellen, die für den Arzt oder der Ärztin in Unkenntnis des konkreten, verwendeten Fertigarzneimittels noch nicht berücksichtigt werden konnten. Grundsätzlich können bei entsprechender Kenntnis auch in der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien [Pos. B2: sowie eine instabile Therapiesituation] der oder des Versicherten von der Apotheke Berücksichtigung finden.

3. **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 der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

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

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 Ärztesgesellschaften 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
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

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 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 beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

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

Muster

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

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

Stellungnahmeverfahren zum Thema AM-RL, § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung

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

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

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:
10. Februar 2023

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung

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 abzugeben 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 (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 6. März 2023
um 15:00 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 **24. Februar 2023** 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 Stellungsverfahren 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

Anlagen