



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

Vom 20. August 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	6
1.2	Mündliche Anhörung.....	22
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	25
2.1.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	25
2.2.	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	26
2.2.1.	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	27
3.	Auswertung der Stellungnahmen	31
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	110

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

2. Bewertungsentscheidung

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V für die ärztliche Verordnung Hinweise zur „Austauschbarkeit“ von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (sog. Biosimilars) unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zu geben, wird mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie § 40a eingefügt und hierzu eine Anlage VIIa mit Informationen zum Zulassungsstatus von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln sowie zu diesen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Biosimilars) ergänzt.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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
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 (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 20.02.2020 B1).



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. Februar 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. Februar 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

§ 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

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

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 18. Februar 2020 zugeleitet:

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

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

bis zum 19. März 2020

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
E-Mail: aut-idem@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/uh

Datum:
18. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Absatz 3a SGB V

per E-Mail

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Die Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- **§ 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln**

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

19. März 2020

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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
aut-idem@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

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, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder 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]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	2	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	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
HTA-Doku- ment	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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

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:	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

Vom 11. Februar 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [X], beschlossen:

- I. In dem Inhaltsverzeichnis wird die Überschrift „§ 40a Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“ eingefügt.
- II. Nach § 40 wird folgender § 40a eingefügt:

„§ 40a Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V

(1)

Position A	Position B1+B2
Bei der Erstverordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt einer wirtschaftlichen Verordnung insbesondere dadurch entsprechen, dass die Patientinnen und Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel eingestellt werden. Patientinnen und Patienten können aus nicht medizinischen Gründen einmalig umgestellt werden; dies gilt nur für die Umstellung des Original-/Referenzarzneimittels auf eines seiner im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG. Ein medizinisch erforderlicher Wechsel unter biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln mit identischer Wirkstoffbezeichnung ist generell möglich.	Bei der Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt einer wirtschaftlichen Verordnung insbesondere dadurch entsprechen, dass die Patientinnen und Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel eingestellt werden. Patientinnen und Patienten sollen außerdem nach Maßgabe einer wirtschaftlichen Verordnungsweise umgestellt werden; dies gilt sowohl für die Umstellung des Original-/Referenzarzneimittels auf eines seiner im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als auch umgekehrt.

- (2) Als preisgünstige biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Absatzes 1 gelten vorrangig solche Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht.

(3)

Position A	Position B1+B2
Voraussetzung für eine Umstellung	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. Entsprechendes gilt für die Einstellung auf ein biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel. Der Voraussetzung nach Satz 1 entspricht die Verordnungsfähigkeit eines zugelassenen Arzneimittels in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten nach Maßgabe der Regelungen in Anlage VI Teil A dieser Richtlinie.	
Die Ärztin oder der Arzt sollen die Patientin oder den Patienten über die Gründe der Umstellung informieren. Bei Wirkstoffen, die von Patientinnen und Patienten allein appliziert werden, soll die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels von der Ärztin oder vom Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal demonstriert werden.	

(4)

Position A	Position B1+B2
Bei Patientinnen und Patienten mit Erstverordnung auf ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel (im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG) darf eine einmalige Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen auf ein anderes, im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen ist, erst erfolgen, wenn Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt.	Die Absätze 1 bis 3 gelten auch für die Umstellung von im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln untereinander, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind.

(5)

Position A	Position B1+B2
Die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt kann unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung absehen. Aspekte, die abhängig von der konkreten Patientensituation gegen eine Umstellung sprechen können, sind unter anderem:	Die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt kann aus medizinischen und therapeutischen Gründen unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung absehen.

<ul style="list-style-type: none"> • unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), • unterschiedliche Applikationswege (z. B. oral, parenteral), • unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik), • unterschiedliche Darreichungsformen oder Behältnisse bzw. Applikationshilfen, • unterschiedliche Anwendungsmodalitäten (Eigenanwendung durch Patienten oder Angehörige vs. ärztliche Anwendung oder keine gleichwertige Erreichbarkeit der Dosierung mit den zur Verfügung stehenden Wirkstärken) der Arzneimittel sowie • in der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, • Unverträglichkeiten oder Allergien sowie • eine instabile Therapiesituation der Patientin oder des Patienten. 	
---	--

(6)

Position A+B1	Position B2
<p>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 aufgeführt, sofern mindestens ein Biosimilar bzw. mehr als ein Originalarzneimittel am Markt verfügbar ist. Die Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel nach Absatz 1 bis 5 bleiben hiervon unberührt.</p>	

III.

Position A+B1	Position B2
<p>Der Richtlinie wird die Anlage VIIa „Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“ wie folgt angefügt:</p>	

Anlage VIIa		
Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V		
<i>Übersicht von Wirkstoffen, die in Form von mindestens einem Biosimilar bzw. in mehr als einem Originalarzneimittel am Markt verfügbar sind. Die Zusammenstellung dient als Informationsgrundlage und hat keinen abschließenden Charakter.</i>		
Wirkstoff	Original-/Referenzarzneimittel	im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG
[unbesetzt]	[unbesetzt]	[unbesetzt]

IV.

Position A+B1	Position B2
Dem Verzeichnis der Anlagen zur Richtlinie wird die Angabe „Anlage VIIa“ sowie der Wortlaut „Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“ angefügt.	

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

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

Berlin, den 11. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

Vom 11. Februar 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	6

1. Rechtsgrundlage

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V für die ärztliche Verordnung Hinweise zur „Austauschbarkeit“ von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (sog. Biosimilars) unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit zu geben, wird mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie § 40a eingefügt

Position A+B1	Position B2
und hierzu eine Anlage VIIa mit Informationen zum Zulassungsstatus von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln sowie zu diesen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Biosimilars) ergänzt.	.

Da der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V Hinweise auf Verordnungsebene gibt, wird die durch den Austausch auf Apothekenebene nach § 129 Absatz 1 SGB V geprägte Begrifflichkeit der „Austauschbarkeit“ durch die hinsichtlich der Vorgaben zur ärztlichen Verordnung zutreffende Bezeichnung der „Umstellung“ ersetzt. Dies dient der Klarstellung und Abgrenzung von der Austauschbarkeit auf Apothekenebene. Die Ein- und Umstellung der Arzneimitteltherapie mit biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln soll durch den ärztlichen Verordner gesteuert werden, während die Austauschmöglichkeit auf Apothekenebene aufgrund der durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 9. August 2019 (BGBl. I, S. 1202) vorgenommenen Änderungen zunächst nicht Gegenstand der Hinweise sein soll (BT-Drucks. 19/8753, S. 62).

Mit § 40a werden die Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnung für die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel konkretisiert. Dabei wird zunächst klargestellt, dass im Rahmen der Einstellung auf ein biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel die ärztliche Therapiefreiheit einerseits aber auch die allgemeinen Vorgaben zur wirtschaftlichen Verordnungsweise andererseits gelten. Sowohl die Einstellung als auch die Umstellung auf ein preisgünstiges Arzneimittel darf nur im Rahmen der zugelassenen Anwendungsgebiete erfolgen. Hierbei hat die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt einer wirtschaftlichen Verordnungsweise insbesondere dadurch zu entsprechen, dass die Patientinnen und Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel eingestellt werden.

Position A	Position B1+B2
Patientinnen und Patienten können außerdem einmalig vom	Patientinnen und Patienten können außerdem auch auf ein preisgünstiges im

<p>Referenzarzneimittel auf ein preisgünstigeres im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG umgestellt werden.</p>	<p>Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG umgestellt werden.</p> <p>Im Verhältnis eines Referenzarzneimittels zu seinen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG kann daher auch die (Rück-)Umstellung auf das Referenzarzneimittel erwogen werden, sofern dieses preisgünstiger ist.</p>
<p>Im Gegensatz zum einfachen Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar ist der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar und zurück bisher nur wenig untersucht worden und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen weiterhin¹. Daher sollten derartige Therapiewechsel in Registern überwacht werden¹.</p> <p>In „Real-Life“-Studien hat sich gezeigt, dass bis zu 30 % der Betroffenen nach dem Therapiewechsel die Behandlung mit dem Biosimilar abbrechen². Dieser unerwartet hohe Anteil an Therapieabbrüchen wird vor allem dem sogenannten „Nocebo-Effekt“ zugeschrieben. Um die Therapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden sollten daher mehrfache Therapiewechsel nur aus medizinischer Notwendigkeit durchgeführt werden. Darüber hinaus können sich die einzelnen Arzneimittel hinsichtlich der Injektionsvolumina, der Handhabung und der Packungsausstattung unterscheiden. Es steht zu befürchten, dass mehrfache Therapiewechsel auch aus diesen Gründen Anwendungsfehler und Nicht-Adhärenz begünstigen.</p>	

Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse des Versicherten besteht, sollen im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnung vorrangig verordnet werden. Ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrigt sich in diesen Fällen, da die Wirtschaftlichkeit insofern über die Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten hergestellt wird.

¹ Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, Breedveld FC; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2):165-174

² Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, et al. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:727–40

Position A	Position B1+B2
<p>Laut EMA³ kann ein Biosimilar ein günstigeres Sicherheitsprofil als sein Referenzarzneimittel haben. So zeigt das Etanercept Biosimilar Benepali nach 24 und 52 Wochen etwa achtmal weniger Injektionsreaktionen als das Etanercept-Referenzarzneimittel Enbrel^{4,5}. Es liegen jedoch bisher keine Informationen vor, wie sich die Sicherheitsprofile zweier Biosimilars zueinander verhalten. Bei einer Umstellung von einem Biosimilar mit einem besseren Sicherheitsprofil als das Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar mit einem Sicherheitsprofil, das demjenigen des Referenzarzneimittels entspricht, entsteht ein erhöhtes Sicherheitsrisiko für die Betroffenen. Vor diesem Hintergrund sollte eine Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar solange vermieden werden, bis Evidenz vorliegt¹, die belegt, dass die Umstellung der beiden Biosimilars untereinander kein erhöhtes Sicherheitsrisiko für die Betroffenen darstellt. Ein medizinisch erforderlicher Wechsel unter biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln mit identischer Wirkstoffbezeichnung ist generell möglich.</p>	<p>Nach § 40a Absatz 4 kann eine Umstellung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Einerseits soll die ärztliche Auswahl der Arzneimittel bei der Verordnung von Arzneimitteln generell wie auch bezogen auf die Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nicht eingeschränkt werden. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist darüber hinaus davon ausgehen, dass mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Umstellung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.</p>
<p>Unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte können die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt von einer Umstellung auf ein preisgünstiges Arzneimittel absehen. In Absatz 5 werden beispielhaft Aspekte aufgeführt, die gegen eine Umstellung sprechen können. Unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation kann ein Absehen von einer Umstellung gerechtfertigt sein, wenn die aus wirtschaftlichen Gründen zu erwägende Umstellung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten unter den genannten Aspekten nicht zumutbar ist. Die Aspekte unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), unterschiedliche Applikationswege (z. B.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation kann ein Absehen von einer Umstellung gerechtfertigt sein, wenn die aus wirtschaftlichen Gründen zu erwägende Umstellung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten aus medizinischen und therapeutischen Gründen nicht zumutbar ist. Abhängig von der konkreten Behandlungssituation können unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte medizinische Gründe oder eine besondere Therapiesituation gegen eine Umstellung sprechen. Medizinische Aspekte, die gegen eine Umstellung auf ein preisgünstiges biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel sprechen, sind unter anderem in</p>

3 European Medicines Agency, Guideline on similar biological medicinal products, 2014

4 Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaitė A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasiene R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2093-2101

5 Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaitė A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasiene R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):51-57

<p>oral, parenteral) und unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) der Arzneimittel werden in Absatz 5 ergänzend aufgeführt, auch wenn sie vor dem Hintergrund der aktuell geltenden „Guideline on similar biological medicinal products“³ und den darin enthaltenen Grundsätzen bezüglich einer Zulassung von Biosimilars zum jetzigen Zeitpunkt nicht erforderlich sind, da die Dosierung und die Applikationsform von Biosimilar und Referenzarzneimittel gleich sein müssen („The posology and route of administration of the biosimilar must be the same as those of the reference medicinal product“). Mit der Aufnahme dieser Aspekte soll möglichen zukünftigen Entwicklungen Rechnung getragen werden.</p>	<p>der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien sowie eine instabile Therapiesituation der Patientin oder des Patienten. Sind die für die Patientin oder den Patienten benötigten Wirkstärken nicht verfügbar, so kann dies ebenfalls gegen eine Umstellung sprechen. Unterschiede in Hinblick auf die Darreichungsform bzw. die Kombination aus Darreichungsform und Behältnis oder unterschiedliche Anwendungsmodalitäten (Eigenanwendung durch Patienten oder Angehörige vs. ärztliche Anwendung) der Arzneimittel sprechen nicht generell gegen eine Umstellung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt, können aber unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte ebenfalls einer Umstellung entgegenstehen. Unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), unterschiedliche Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) sind unter Berücksichtigung der aktuell geltenden „Guideline on similar biological medicinal products“³ und den darin enthaltenen Grundsätzen zur Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zum jetzigen Zeitpunkt bei Referenzarzneimittel und Biosimilar nicht zu erwarten („The posology and route of administration of the biosimilar must be the same as those of the reference medicinal product“). Sofern dennoch entsprechende Zulassungen erteilt werden, können diese Unterschiede gleichermaßen (patientenindividuell) gegen eine Umstellung sprechen.</p>
--	---

<p>Position A+B1 In Anlage VIIa werden für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen es mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG oder mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, die Zulassungszusammenhänge informativ abgebildet. Die Anlage soll</p>	<p>Position B2</p>
---	---------------------------

<p>den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen. Die Zusammenstellung dient als Informationsgrundlage und hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Verordnerin oder den Verordner auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Einbeziehung weiterer Biosimilars Rechnung zu tragen.</p>	
--	--

Auf Verlangen erhält der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere zum Austausch mit den zuständigen Bundesoberbehörden wird in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt werden.

3. Verfahrensablauf

Über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wurde in der Sitzung einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 17. Juni 2019, 15. Juli 2019, 12. August 2019, 2. September 2019, 30. September 2019, 4. November 2019, 27. November 2019, 16. Dezember 2019 und 13. Januar 2020 über die Änderung von Abschnitt L der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 11.02.2020 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11.02.2020 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	17.06.2019 15.07.2019 12.08.2019 02.09.2019 30.09.2019 04.11.2019 27.11.2019 16.12.2019 13.01.2020	Beratung über die Änderung der AM-RL
UA Arzneimittel	11.02.2020	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss 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 Absatz 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

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

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

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
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 (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

1.2 Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 15. Juni 2020 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10506 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:
Moh/uh

Datum:
15. Juni 2020

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 6. Juli 2020
um 15:00 Uhr**

als eMeeting

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Bitte teilen Sie uns bis zum **26. Juni 2020** per E-Mail (aut-idem@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-Mailadressen.

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 vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen 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

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	13.03.2020
AMGEN GmbH	19.03.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	19.03.2020
Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V.	20.03.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. ; Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e. V.	19.03.2020
BIO Deutschland e. V.	19.03.2020
Biogen GmbH	18.03.2020
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	19.03.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	17.03.2020
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen; Kompetenznetz Darmerkrankungen; Berufsverband Niedergelassene Gastroenterologen Deutschlands	16.03.2020
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. ; Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V	11.03.2020
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum	12.03.2020
Ferring Arzneimittel GmbH	16.03.2020
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	19.03.2020
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie	17.03.2020 26.06.2020
Hexal AG	19.03.2020
Ipsen Pharma GmbH	17.03.2020
Medac	19.03.2020

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	18.03.2020
Merck Serono GmbH	18.03.2020
Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG	19.03.2020
Mylan Germany GmbH	18.03.2020
Pro Generika e. V.	19.03.2020
STADAPHARM GmbH	11.03.2020
Teva GmbH	20.03.2020
vfa bio	16.03.2020

2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Dr. Malte Wolff Stefan Rath
AMGEN GmbH	Dr. Leonie Uhl Dr. Karl-Heinz Grajer
Biogen GmbH	Walter Röhrer Magdalena Dorn
Ferring Arzneimittel GmbH	Dr.med. Christoph Goemann Dirk Zimmermann
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Dominic Fister Dr. Sascha Gotthardt
Hexal AG	Rudolf Poß Dr. Markus Müller
Ipsen Pharma GmbH	Florian Dambacher Dr. Alexander Wilke
Medac	Volker Bahr
MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	Peter-Carsten Kilian Sabrina Brauckmann
Merck Serono GmbH	Dr. Wilma Bilger Dr. Carina Weinhold
Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG	Klaus Trudrung Dr. Nadja Tafferner

Mylan Germany GmbH	Katharina Bulyha Dr. Ralf Mayr-Stein
STADAPHARM GmbH	Patrick Schlebrowski Dr. Volker Schuster
Teva GmbH	Matthias Diessel
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Prof. Wolf-Dieter Ludwig
Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD)	Dr. Klaus Strömer
Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf
BIO Deutschland e. V.	Michael Kahnert
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Petra ten Haaf
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Dr. Matthias Wilken Britta Marquardt
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen e. V. (DGVS) Kompetenznetz Darmerkrankungen e. V.	Prof. Dr. med. Britta Siegmund PD Dr. med. Bernd Bokemeyer
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)	Prof. Klaus Krüger Prof. Christoph Fiehn
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)	Dr. med. Jürgen Brunner
Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)	Prof. Dr. med. Jan Däbritz
Pro Generika e. V.	Angela Reichel Frederike Voglsamer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Dr. Markus Frick Dr. Siegfried Throm

2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie, Wolff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie, Rath	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AMGEN, Uhl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AMGEN, Grajer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Biogen, Röhrer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Biogen, Dorn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ferring, Goemann	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Ferring, Zimmermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fresenius Kabi, Fister	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fresenius Kabi, Gotthardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hexal, Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hexal, Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ipsen, Dambacher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
medac, Bahr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MEDICE, Kilian	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MEDICE, Brauckmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Merck, Bilger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merck, Weinhold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Mundipharma, Trudrung	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Mundipharma, Tafferner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mylan, Bulyha	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mylan, Mayr-Stein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Teva, Diessel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AkdÄ, Ludwig	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
BVDD, Strömer	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
DGHO, Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, Knauf	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
BIO Deutschland, Kahnert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BAH, ten Haaf	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
BPI, Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BPI, Marquardt	Ja		Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
DGVS, Siegmond	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
DGVS, Bokemeyer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
DGRh, Krüger	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
DGRh, Fiehn	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
GKJR, Brunner	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
GPGE, Däbritz	Nein		Ja	Nein	Ja	Nein
Pro Generika, Reichel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pro Generika, Voglsamer	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa, Frick	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa, Throm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

3. Auswertung der Stellungnahmen

§ 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen

1. Einwände zu § 40a Absatz 1

1.1 Unterstützung von Position A

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie)

Das Erreichen oder die Erhaltung einer stabilen Therapiesituation sollte im Interesse der Patienten bei therapeutischen Entscheidungen oberste Priorität haben. [...].

Die einmalige, nicht-medizinische Umstellung kann ermöglicht werden, wenn dies wissenschaftlich für das jeweilige biotechnologisch hergestellte biotechnologische Arzneimittel in einer klinischen Studie belegt wurde, die individuelle Therapiesituation des Patienten dies zulässt, die Umstellung im Einvernehmen zwischen Arzt und Patient erfolgt sowie dieser vom Arzt geschult wird und die Umstellung und Schulung dokumentiert werden [1,2]. [...]

Zulassungsstudien für Biosimilars belegen die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf Wirkung, Sicherheit und Qualität zweier Produkte, entsprechen jedoch nicht zwingend den evidenzbasierten Kriterien einer Umstellungsstudie [3]. Insofern bedarf es auch hier bereits einer Unterscheidung zwischen den jeweiligen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln.

Völlig unbeschadet der zuvor benannten Aspekte sollte selbstverständlich ein medizinisch begründeter Wechsel immer möglich sein [4].

Ein wiederholter, ärztlich nicht kontrollierter oder mit dem Patienten nicht abgestimmter Wechsel muss ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zum Wechsel vom Originator zum Biosimilar sind für den multiplen Medikationswechsel zwischen verschiedenen Biosimilars untereinander bislang nur wenige Studien verfügbar, welche die Auswirkungen hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Adhärenz von Patienten untersuchen [5,101,103,2]. Insofern ist es folgerichtig, zunächst hochwertige Evidenz zu erwarten, im klinischen Alltag dann die Dokumentation der nicht-medizinischen Umstellung sicherzustellen und aussagekräftige Daten im Versorgungsalltag zu generieren, bevor mehrfache Umstellungen im Praxisalltag vorgenommen werden [1,103,2].

AMGEN GmbH (AMGEN)

Eine einmalige Umstellung aus wirtschaftlichen Gründen soll in beide Richtungen ermöglicht werden, so dass Referenzarzneimittel durch Biosimilars ersetzt werden können und Biosimilars durch Referenzarzneimittel. [...]

1 KAY J. ET AL. 2017. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77, 165-174.

2 WILAND P. ET AL. 2018. Biosimilar switching - current state of knowledge. *Reumatologia*, 56, 234-242.

3 NUMAN S. ET AL. 2018. Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Advances in Therapy*, 35, 1295–1332.

4 TORRES J. ET AL. 2020. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14, 4–22.

5 BLESS H.-H. ET AL. 2020. Evidenzanforderungen für die Substitution von Biosimilars - Eine Aktualisierung der verfügbaren Evidenz zu Biosimilar Switch-Studien. *Monitor Versorgungsforschung*, 02, 62-68.

Folgender Nebensatz sollte ergänzt werden: „Bei der Erstverordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln, für die bereits mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisches hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG verfügbar ist, soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt...“.

Positionen B1/B2 werden abgelehnt, auch im Hinblick auf die zu befürchtenden Nocebo-Effekte und Auswirkungen auf die Adhärenz.

BIO Deutschland e. V. (BIO Deutschland)

Bei einem Austausch von biologischen Arzneimitteln sind die Besonderheiten dieser Arzneimittel zu beachten. Biologische Arzneimittel sind nicht wie chemisch-synthetische Arzneimittel zu behandeln. Die Begründung dafür liegt in der unterschiedlichen Wirkweise sowie ist im Weiteren auch durch die unterschiedliche Herstellung bedingt. Die Molekülstrukturen unterscheiden sich erheblich, was sich wiederum in einer unterschiedlichen Wirkweise, Pharmakokinetik sowie Immunogenität bemerkbar macht.

Zudem muss bezüglich des Einflusses auf die Versorgung berücksichtigt werden, dass nicht ohne Risiken zwischen den einbezogenen Wirkstoffen gewechselt werden kann. Grundsätzlich ist beim Absetzen der Wirkstoffe damit zu rechnen, dass die Erkrankung erneut aufflammt. Gleichermaßen kann aber die gemeinsame Verfügbarkeit von Wirkstoffen im Körper - etwa auch nach einer anschließenden Umstellung - zu einem erhöhten Risiko an Nebenwirkungen führen.

Deshalb sind Mehrfach-Umstellungen im Sinne der Patientensicherheit unbedingt zu vermeiden. Biosimilars werden in klinischen Studien lediglich gegen den jeweiligen Original verglichen. Bisher gibt es keine direkten Vergleichsstudien zwischen Biosimilars. Damit ist die Evidenzlage für multiple Umstellungen unzureichend, um tragfähige Aussagen treffen zu. Multiple Umstellungen gefährden die Arzneimitteltherapiesicherheit und stellen eine Quelle für potenzielle Medikationsfehler dar.

BIO Deutschland fordert daher, eine Umstellung nur zuzulassen, wenn ein erhöhtes Risiko auch für Nebenwirkungen ausgeschlossen ist. Im Falle der vorgeschlagenen Positionen ist der Position A zu folgen, die diese Leitlinie insofern berücksichtigt, als eine Mehrfachumstellung ausgeschlossen wird. Dazu wird in den tragenden Gründen richtig festgestellt: *„Im Gegensatz zum einfachen Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar ist der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar und zurück bisher nur wenig untersucht worden und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen weiterhin“*. Ebenso der Hinweis auf die Therapietreue ist richtig. Biotechnologische Arzneimittel werden oft in schweren Erkrankungen eingesetzt. Fehlende Therapietreue kann daher ernsthafte Nebenwirkungen oder Schädigungen bei den Patientinnen und Patienten bedeuten.

Biogen GmbH (Biogen)

[...] Jedoch soll klar sein, dass die Umstellung von Referenzarzneimittel zu Biosimilar auch weiterhin ausnahmslos im Bereich der ärztlichen Entscheidung liegen muss. Die ärztliche Therapiefreiheit ist unbedingt zu wahren. Wirtschaftliche Faktoren sind hier zu beachten, können aber nicht alleiniges Entscheidungskriterium sein. Die Information des Patienten durch den behandelnden Arzt bei einer Umstellung ist absolut notwendig, um eine Verunsicherung des Patienten und mögliche Folgen auf die Therapieadhärenz zu vermeiden. [...]

Wie in Position A beschrieben, soll der Arzt dazu aufgefordert werden, wirtschaftliche Aspekte in die erstmalige Ordnungsentscheidung sowie die einmalige Umstellungsentscheidung von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar einfließen zu lassen. Sowohl der Arzt als auch der Patient sollen vor wiederholten Umstellungen, die nur durch minimale Preisänderungen bedingt wären, geschützt werden. Unter den oben genannten Punkten zur

Wichtigkeit von Patientenaufklärung bei Umstellung sind wiederholte Umstellungen weder sinnvoll noch praktikabel.

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh), Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V. (BDR) und Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) (BDR und GKJR schließen sich der Stellungnahme der DGRh an)

Die DGRh begrüßt die Präzisierung von Verordnungsregeln zum Austausch von Biologika. Eine wirtschaftliche Verordnungsweise sollte dort zum Tragen kommen, wo evidenzbasiert Gleichwertigkeit für den Patienten gesichert ist. Dies betrifft zum einen die Neuverordnung von TNF-Inhibitoren: Für jedes zugelassene Biosimilar wurde hier in Studien Gleichwertigkeit mit dem Originator gezeigt. Es betrifft des Weiteren den einmaligen Switch vom Originator zum Biosimilar nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung des Patienten – auch dieses Vorgehen ist durch Studien (z.B. NOR-Switch in einem Zeitraum von 78 Wochen,[6]) abgesichert. Es ist dabei allerdings zu berücksichtigen, dass Patienten in mehr als 20 % der Fälle mit diesem Switch nicht zurechtkommen und zum Originator zurückkehren oder neu eingestellt werden müssen, wie in einer Reihe von Kohortenstudien gezeigt wurde [7,8,9]. Für diese Patienten hat der Switch zu einer Destabilisierung der vorher guten Einstellung geführt. [...]

Die DGRh ist ebenso wie der G-BA der Ansicht, dass neben medizinischen auch wirtschaftliche Gesichtspunkte in die Wahl des verwendeten Biologikums einfließen sollten. Die Verordnungs-Statistiken zeigen, dass auch die verordnenden Rheumatologen dies mehr und mehr berücksichtigen. Aufgrund des aktuellen Wissensstandes erscheint aus unserer Sicht sowohl die Ersteinstellung auf ein Biosimilar als auch generell der Wechsel vom Originator auf ein Biosimilar unbedenklich und praktikabel, wobei es im Einzelfall durchaus medizinische Gründe dafür geben kann, auf den letztgenannten Wechsel zu verzichten.

In der mündlichen Anhörung ergänzt die DGRh, dass multiple Switches dazu führten, dass keine Langzeitbeobachtungen von Arzneimitteln in Registern erfolgen können. Im Zuge der Erörterungen führt die DGRh aus, dass im RABBIT-Register keine Dokumentation der Chargenbezeichnung erfolgt *[Anm. zum RABBIT-register siehe untenstehende Stellungnahme der DRFZ]*.

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

Die Alternative B1 + B2 im Absatz 1 berücksichtigt neben der Erstverordnung auch die gegebenenfalls mögliche Umstellung einer laufenden Biologika-Therapie von einem Originator auf einen Biosimilar, was wichtig ist, um auch dafür Regeln zu haben. Die alleinige Einstellung auf Biosimilars bei der Erstverordnung würde nicht die begründeten Interessen der Kostenträger berücksichtigen, die eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung in der CED-Therapie gewährleisten sollen (SGB V). Deshalb erscheint es wichtig, dass hier im Gegensatz zur Alternative A auch auf die mögliche Umstellung Bezug genommen wird. Gerade zu der Ersteinstellung oder einmaligen Umstellung auf Biosimilars gibt es gute Daten, die keine Nachteile gegenüber der Originator-Medikation zeigen [10].

[...]

6 Goll G et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. J Intern Med 2019; 285: 653 – 669.

7 Tweehuysen L et al., Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation After Open-Label Transition; From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. Arthritis Rheum 2018; 70: 60 – 68.

8 Avouac J et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. Semin Arthritis Rheum 2018; 47: 741 – 748.

9 Scherlinger M et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance. Joint Bone Spine 2018; 85: 561 – 567

10 Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al.: 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 389:2304-2316, 2017. DOI: 10.1016/S0140- 6736(17)30068-5

Wie in Absatz 4 dargestellt sollte aber, da gute Daten zum multiplen Switch fehlen, dieser Switch zum Beispiel auch aus nicht-medizinischen Gründen auf eine einmalige Umstellung auf ein Biosimilar beschränkt sein. *[Anm. siehe auch weitere Ausführungen zu Absatz 4]*

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ)

Essenziell für die Aussagefähigkeit der Register *[Anm.: wissenschaftlich und organisatorisch unabhängige Krankheitsregister zur Erfassung der Sicherheit und Wirksamkeit aller neuen Therapeutika zur Behandlung verschiedener rheumatologischer Indikationen: seit 2001 das RABBIT-Register für die rheumatoide Arthritis, seit 2007 das JuMBO-Register für die juvenile idiopathische Arthritis im Erwachsenenalter sowie seit 2017 das RABBIT-SpA-Register für die axiale Spondyloarthritis und die Psoriasisarthritis]* ist es, dass die Exposition gegenüber bestimmten Arzneimitteln sicher bestimmt werden kann. Eine Austauschbarkeit von Verordnungen im Bereich der biotechnologisch hergestellten Medikamente in der Apotheke würde die Register stark entwerten, da im Falle von unerwünschten Ereignissen nicht mehr nachvollziehbar wäre, welches der verschiedenen Biosimilars oder ob das Originalprodukt verwendet wurde. Damit wäre es den Registern nicht mehr möglich, die für die klinische Versorgung wichtigen Fragen der vergleichenden Verträglichkeit zu untersuchen. Es ist nicht realistisch, von den Patienten eine Zuordnung der Präparate zu erfragen. Auch Lösungen, bei denen die Barcodes der Produkte gescannt werden sind bisher nicht in der Breite umsetzbar.

Hinzu kommt, dass jeder Wechsel die Aussagefähigkeit der Daten im Hinblick auf die Langzeitsicherheit reduziert, da jeweils nur eine kurze Expositionszeit vorliegt und somit die Zuordnung von Ereignissen zu einer einzelnen Substanz erschwert wird. Daher schließen wir uns der Auffassung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) an, dass aus wirtschaftlichen Gründen die Ersteinstellung auf Biosimilars sowie ein einmaliger Wechsel vertretbar sind, jedoch im Interesse der Patienten und der Gewinnung belastbarer Evidenz ein ständiges Hin- und Herwechseln zwischen unterschiedlichen Biosimilars unbedingt vermieden werden sollte.

Die Register sind von unschätzbarem Wert für die begründete Einschätzung der Sicherheit und Wirksamkeit der beobachteten Präparate unter Alltagsbedingungen. Die EMA fordert von den Herstellern aller entsprechenden pharmazeutischen Produkte, die Register zu unterstützen. Im Falle des RABBIT-Registers erfolgt dies z.B. durch aktuell 14 Hersteller mit 25 Produkten im Rahmen eines gemeinsamen Vertrages mit dem DRFZ, der die volle akademische Freiheit sichert.

Wir (und andere) haben in der Vergangenheit gezeigt, dass es sehr wohl signifikante Unterschiede in der Verträglichkeit einzelner Präparate derselben Substanz gibt: So war im RABBIT-Register das Biosimilar Benepali signifikant verträglicher als das Originalprodukt Enbrel, was vermutlich auf Unterschiede der Trägersubstanz zurückzuführen ist. Solche differenzierten Betrachtungen, die bei der Einführung der Biosimilars von allen Seiten gefordert wurden, waren bei einer Aut-idem Regelung in der Apotheke obsolet. Die Daten, die zu einem direkten Vergleich unterschiedlicher Biosimilars einer Substanz erforderlich sind, werden erst derzeit und in den nächsten Jahren erhoben werden. Dies wurde durch eine Aut-idem Regelung konterkariert.

Daher bitten wir aus wissenschaftlichen Gründen und im Interesse der Patientensicherheit darum, die Verordnung einzelner Präparate in den Händen der behandelnden Ärzte zu belassen und keine Vorgaben zu machen, die über die Ersteinstellung und einen einmaligen Wechsel hinausgehen. Der wirtschaftliche Gewinn wäre relativ gering im Vergleich zum wissenschaftlichen Verlust.

Ferring Arzneimittel GmbH (Ferring)

Position A ist für die Compliance des Patienten besser, da ein häufiger Wechsel des Medikamentes allein in Abhängigkeit vom Bestehen eines Rabattvertrages wenig sinnvoll

erscheint. Dies gilt insbesondere im Zusammenhang mit grundsätzlich langen Behandlungsperioden von 10 Jahren und mehr (z. B. bei Somatotropin) und der grundsätzlich auf maximal 2 Jahre festgelegte Laufzeit von Rabattverträgen. Dies gilt umso mehr, als dass das derzeit angewendete Open-House-Verfahren noch variabler ist und theoretisch monatlich wechselnde Vertragspartner in Erscheinung treten können.

Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Fresenius)

Wir sprechen uns mit Nachdruck für die genannte Position A aus. Aus medizinischen Gründen kann nur der Arzt eine Umstellung gewähren.

Ipsen Pharma GmbH (Ipsen)

Von mehrfachem, nur kostengetriebenem Wechsel sollte aufgrund des NOCEBO Effektes [1] Abstand genommen werden. Gleichzeitig zeigen ja bereits Studien bei Generika, dass der Wechsel zwischen zwei Produkten negative Auswirkungen auf die Adhärenz bei Patienten hat. Ein Austausch zwischen Biologika und Biosimilars wird einen vergleichbaren Effekt zeigen.

Merck Serono GmbH (Merck)

Grundsätzlich stimmt Merck dem dargestellten Vorschlag der Position A zu. [...]

Die Beschreibung der Wirtschaftlichkeit sollte auch versorgungsrelevante Aspekte umfassen. Durch die Fokussierung auf rein monetäre Aspekte werden patientenrelevante Behandlungserfolge ggf. nicht mehr adäquat berücksichtigt.

Gerade im Therapiegebiet der künstlichen Befruchtung nach § 27a SGB V i.V.m. den Richtlinien des G-BA über künstliche Befruchtung findet dies explizit Berücksichtigung: „Der Behandlungsplan umfasst maximal drei in Folge geplante Zyklen“. [11] Zur Genehmigung werden der Krankenkasse die „Kosten für einmalig im Reproduktionsfall anfallende Leistungen“ sowie die „Kosten pro Zyklusfall (ohne einmalig im Reproduktionsfall anfallende Leistungen)“ vorgelegt.[11] Dies spiegelt die Zielsetzung der künstlichen Befruchtung vollumfänglich wider: Unter Berücksichtigung der Kosten für die ärztliche Behandlung, die verordneten Arzneimittel sowie zusätzlich notwendige Leistungen wird ein Behandlungs-/Kostenplan erstellt, der im besten Fall nach einem Zyklus mit der Schwangerschaft und der nachfolgenden Geburt eines Kindes abgeschlossen werden kann.

Xue W. et al. führten eine Kosten-Effektivitätsanalyse für Deutschland durch. Bezogen auf den patientenrelevanten Endpunkt „Lebendgeburt“ konnte gezeigt werden, dass bei den Behandlungskosten mit dem Referenzarzneimittel GONAL-f® sowohl im Einzelvergleich mit den zugelassenen Biosimilars als auch im Vergleich mit den gepoolten Daten beider Biosimilars Einsparungen erzielt werden könnten. [12]

Gemäß § 16 Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV) vom 01.01.2020 hat jeder „Vertragsarzt die vertragsärztlichen Leistungen nach den Regeln der ärztlichen Kunst und unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu erbringen sowie das Gebot der Wirtschaftlichkeit [§ 12 SGB V] zu beachten und hierauf seine Behandlungs- und Ordnungsweise auszurichten“. [13] Mit dem Wortlaut im Beschluss zur Änderung der AM-RL § 40a Absatz 1 und 2 wird dem Preis als solchem eine hohe Gewichtung für die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung zugesprochen. Gerade unter Beachtung von Indikationen und Behandlungskonzepten, wie sie insbesondere bei der künstlichen

11 Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien über künstliche Befruchtung (sowie deren Anlagen). <https://www.g-ba.de/richtlinien/1/>

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

13 Die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der GKV-Spitzenverband. Bundesmantelvertrag – Ärzte vom 1. Januar 2020. https://www.kbv.de/media/sp/BMV_Aerzte.pdf

Befruchtung relevant sind, sollte vorliegende Evidenz hinsichtlich der Kosten-Nutzen-Effektivität in der Entscheidung für eine Verordnung ebenfalls Beachtung finden.

Die Beschreibung des Vorgehens bei der Erstverordnung zieht den § 9 Absatz 2 AM-RL zur Wirtschaftlichkeit nicht umfänglich in Betracht. Eine kostenbewusste Verordnung durch den Arzt soll nicht solitär den Preis des Arzneimittels berücksichtigen, sondern auch insbesondere die Gesamtkosten, die zum Erreichen des Therapieziels erforderlich sind. Bei der Verordnung des Wirkstoffs Follitropin alfa ist keinesfalls vorgesehen, die Patientinnen und Patienten langfristig mit einer medikamentösen Dauertherapie zu behandeln. Das Therapieziel behandelter Patientinnen ist die Schwangerschaft mit nachfolgender Geburt eines Kindes. Bei der assistierten Reproduktion umfasst die Gesamtbehandlungsdauer der Patientinnen im besten Fall nur einen einzigen Zyklus, so dass Weitere, ggf. kostenintensive Umstellungen entfallen.

Unter Berücksichtigung der medizinischen Evidenz aus einer Metaanalyse von drei randomisierten, kontrollierten Studien und deutschen Registerdaten von mehr als 18.000 Patientinnen scheint die Wahrscheinlichkeit, bereits im ersten Zyklus unter GONAL-f® schwanger zu werden und ein lebendes Kind zu entbinden, statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu den bekannten Biosimilars bzw. Präparaten mit dem Arzneistoff Menotropin.[14,15,136,137]

Daher können, wie eine Kosten-Effektivitätsanalyse zeigt, die Gesamtkosten für die Kinderwunschtherapie trotz höherer Arzneikosten für das Referenzarzneimittel GONAL-f® unter Betrachtung des eigentlichen Therapieziels – nicht der Eizellgewinnung, sondern der Geburt eines Kindes – wirtschaftlicher und damit auch preisgünstiger ausfallen.[12] Der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin sollte somit die Wirtschaftlichkeit der Behandlung umfänglich berücksichtigen und nicht nur auf eine preisgünstige Erstverordnung achten, die sich in der Gesamtbetrachtung als unwirtschaftlich erweisen könnte.

In § 40a Absatz 1 AM-RL sollte die Vorlage geändert werden zu:

„Bei der Erstverordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt dem Wirtschaftlichkeitsgebot durch kostenbewusste Verordnung entsprechen; Unter Berücksichtigung des Therapieziels kann dies auch insbesondere durch die Einstellung auf ein preisgünstiges Arzneimittel umgesetzt werden.“

STADAPHARM GmbH (STADA)

Die etwas unspezifische „Position B“ führt zu einer quartalsweisen (oder bei höherer Verschreibungsfrequenz sogar noch häufigeren) Überprüfung der Preise durch den Arzt im Rahmen des Patientengesprächs. Sie wünscht sich eine dem Patienten als Person zugewandte Behandlung und keinen Arzt, der die meiste Zeit während des Patientengesprächs nicht mit dem Patienten und seinen gesundheitlichen und menschlichen Belangen, sondern mit dem Arztinformationssystem beschäftigt ist und das auch noch einzig zu dem Zweck, um dem Patienten in Zukunft noch preisgünstiger versorgen zu können. Eine sprechende Medizin ist großartig, aber wenn der Arzt die meiste Zeit des Patientengesprächs nur noch damit verbringt, eine Umstellung aus rein ökonomischen Gründen zu erklären, um seinen diesbezüglichen Informationspflichten gemäß § 630c BGB zu genügen, verliert das Arzt-Patientenverhältnis unverhältnismäßig viel an Menschlichkeit, Qualität und Glaubwürdigkeit. Es mag bereits ökonomisch fragwürdig sein, hochqualifizierte und nebenbei bemerkt durchaus rare Arbeitskräfte wie unsere Ärzte und Ärztinnen zumindest teilweise auf bloße Einkäufer und Schnäppchenjäger im GKV-Auftrag zu reduzieren. Ziemlich sicher könnten sie mit ihrer fundierten medizinischen Ausbildung und Erfahrung durch Konzentration

14 ClinicalTrials.gov Phase III Study Comparing Efficacy and Safety of AFOLIA vs Gonal-f® RFF in Women (35 to 42) Undergoing IVF. NCT01687712 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01687712?term=afolia&draw=2&rank=2&view=results>

15 Bühler KF, Fischer R, Verpillat P et al. Comparative Effectiveness of Recombinant-Human Follicle-Stimulating Hormone Versus Highly-Purified Human Menopausal Gonadotropin in ART Treatment Cycles: a German Database Study. Data on file (Poster)

auf die medizinischen Belange des Patienten im Regelfall einen wertvolleren Beitrag leisten. Abzulehnen ist die „Position B“ in allen ihren Varianten jedoch, weil sie Arzt wie Patient überfordert und dem Vertrauensverhältnis zwischen beiden erheblich schaden kann.

Entscheidend für eine gute Therapietreue ist das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient (z.B. [16] und Morgenstern 2014). Ein permanentes Überprüfen und Anpassen der Arzneimitteltherapie aus Kostengründen ist kaum dazu geeignet, das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient zu erhöhen. Auch bei (nicht aufwandsarmer) guter Kommunikation des Arztes kann beim Patient der Eindruck entstehen, dass es seinem Arzt wichtiger ist, die Kosten der Behandlung ständig zu senken als eine erwiesenermaßen wirksame Behandlung mit akzeptablen Nebenwirkungen fortzusetzen. Dieses Unbehagen des Patienten ist durchaus rational, denn selbst wenn die Medikation einen im Wesentlichen gleichen Wirkstoff enthält, könnte er eine Unverträglichkeit gegen einen Zusatzstoff haben und die neue Medikation nicht vertragen.

Der Patient ist sicher gerne bereit, zugunsten der Solidargemeinschaft das Risiko eines einmaligen Wechsels aus nichtmedizinischen Gründen auf eine im Wesentlichen gleiche Arznei zu tragen. Aber gerade dieser Wechsel erfordert eine verstärkte Aufmerksamkeit des Arztes auf seine medizinischen und menschlichen Belange vor, während und nach der Umstellung. Obgleich Biosimilars erwiesenermaßen ebenso wirksam und sicher wie das jeweilige Referenzarzneimittel sind, gibt es in der Bevölkerung tendenziell eine negative Erwartungshaltung [17]. Diese negativen Erwartungshaltungen können zum sogenannten Nocebo-Effekt führen und den Behandlungserfolg negativ beeinflussen oder sogar vereiteln [17]. Verschiedene Studien belegen für verschiedene Indikationen, dass dieser Effekt in über 12% der Patienten vorkommt [18,19].

Die derzeit verfügbare Evidenz zum Switch biologischer Arzneimittel legt nahe, dass Therapieabbrüche oft mit subjektiven Eindrücken von Krankheitsaktivität und Nebenwirkungen zusammenhängen [20]. Auch für die Solidargemeinschaft ist das im Endeffekt teuerste Arzneimittel immer das, das gar nicht eingenommen wird.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch, dass nur dann gewitched werden darf, wenn genügend Evidenz dafür vorliegt, dass die Umstellung auf ein anderes, im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen ist, unbedenklich ist. Auch wenn die sonst sehr hohen Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses an die vom pharmazeutischen Unternehmer beizubringende Evidenz in der Vergangenheit auch negativ auf die Erstattungsfähigkeit z. B. unserer Diagnostika ausgewirkt hat, bekennen wir uns zu den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und begrüßen, dass bis jetzt auch die Entscheidungsfindung des Gemeinsamen Bundesausschusses von den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin getragen war. Die Zulassungsstudien der Biosimilars belegen, dass der Austausch gegen das Referenzarzneimittel unbedenklich ist. Dieser ist somit nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin auch – sofern man vom Nocebo-Effekt und dem Risiko von Fehlanwendungen einmal absieht – grundsätzlich vertretbar. Hingegen nicht durch Evidenz belegt ist die Wirkung permanenter Medikationswechseln bei hochkomplexen biotechnologischen Arzneimitteln.

Ungeachtet dieser fehlenden Evidenz gibt es genügend Hinweise darauf, dass ein häufiger rein ökonomisch motivierter Wechsel hochkomplexer Arzneimittel zu Nocebo-Effekt und

16 Sonnenmoser, M. (2005): Fehlende Compliance: Patienten, die dem Arzt etwas vorgaukeln, Deutsches Ärzteblatt, 2005; 102(10): A-704 / B-596 / C-556

17 Rezk M.F. and Pieper B. (2018): To See or NOsee: The Debate on the Nocebo Effect and Optimizing the Use of Biosimilars, Adv Ther. 2018 Jun;35(6):749-753. doi: 10.1007/s12325-018-0719-8. Epub 2018 Jun 5.

18 Pouillon L. et al. (2019): Consensus report: clinical recommendations for the prevention and management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients. Aliment Pharmacol Ther. 2019 May;49(9):1181-1187

19 Boone N.W., et al. (2018): The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. Eur J Clin Pharmacol. 2018 May;74(5):655-661. doi: 10.1007/s00228-018-2418-4. Epub 2018 Jan 24

20 Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. (2019): Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment RMD Open 2019;5:e000900. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000900

mangelnder Therapietreue führen kann und auch Auswirkungen auf das generelle Verhältnis zwischen Arzt und Patient haben kann [17].

vfa und vfa bio (vfa)

Der vfa hält eine Umstellung von gut eingestellten Patienten von einem Biopharmazeutikum auf ein anderes aus nicht-medizinischen Gründen für grundsätzlich verfehlt. Umstellungen sollten möglichst überhaupt nicht, allenfalls in sehr engen Grenzen durch wirtschaftliche Vorgaben ausgelöst werden.

Position A gibt dem Patienteninteresse ein hohes Gewicht und will den Arzt nicht zu einem wiederholten Therapiewechsel aus Wirtschaftlichkeitserwägungen drängen, wie es Position B1/B2 anstrebt. Position A will nur die einmalige Umstellung des Referenzarzneimittels durch ein Biosimilar aus nicht-medizinischen Gründen vorgeben. Der vfa unterstützt diese Eingrenzung, die Position A beschreibt.

Ergänzend werden folgende Klarstellungen empfohlen:

- Biosimilars und Referenzarzneimittel sollten bei der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung gleichbehandelt werden. Die einmalige Umstellung sollte konsequenterweise auch von einem Biosimilar auf ein Referenzarzneimittel möglich sein. [...].
- Es sollte klargestellt werden, dass es bei der Erstverordnung um die Produkte geht, für die schon mindestens ein Biosimilar verfügbar ist: „Bei der Erstverordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln, *für die bereits mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG verfügbar ist*, soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt...“.

Der vfa unterstützt nachdrücklich die Ausführungen zu Position A in den Tragenden Gründen, mehrfache Therapiewechsel nur aus medizinischer Notwendigkeit durchzuführen, um die Therapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden und um Anwendungsfehler und Nocebo-Effekte zu vermeiden. Außerdem wäre bei mehrfachen Wechseln die Rückverfolgbarkeit erschwert bzw. unmöglich, da – wie bei therapeutischen Antikörpern – die Verweildauer im Körper von Patienten sehr lang (bis hin zu mehreren Monaten) sein kann. Aus den genannten Gründen ist Position B1/B2 abzulehnen.

Bewertung:

Die Stellungnehmenden führen aus, dass eine stabile Einstellung der Patientinnen und Patienten oberste Priorität habe. Eine einmalige, nicht medizinische Umstellung wird als möglich erachtet, wenn die individuelle Therapiesituation dies zulasse, die Umstellung einvernehmlich erfolge und eine Information und bei Bedarf Schulung der Patientinnen und Patienten durchgeführt werde. Wiederholte Umstellungen sollten vermieden werden. Die Stellungnehmenden sehen bei mehrfachen Umstellungen das Risiko für eine Abnahme der Adhärenz, für das Auftreten eines Nocebo-Effekts und teilweise auch für ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko. Ein Stellungnehmer sieht häufige Wechsel vor dem Hintergrund in der Regel längerer Therapiedauern bei der Behandlung mit Biologika, wie z. B. Somatropin, auch durch den Einfluss von Rabatt- und Open-House-Verträge der Krankenkassen und deren relativ kurzen Geltungsdauer kritisch. Eine Stellungnehmerin betont, dass durch häufige Umstellungen das Arzt-Patienten-Verhältnis gestört werde. Es wird seitens der Stellungnehmenden festgestellt, dass in den Zulassungsstudien der Biosimilars die Umstellung von Arzneimitteln nicht untersucht werde. Zum Teil wird auch das Vorliegen einer klinischen Studie, in der die Unbedenklichkeit der Umstellung untersucht und festgestellt wurde, als notwendige Voraussetzung für eine Umstellung gesehen. Zwei Stellungnehmende sprechen sich für eine einmalige Umstellung sowohl von Referenz-Arzneimittel zu Biosimilar als auch umgekehrt aus. Eine Stellungnehmerin spricht sich dafür aus, dass eine Umstellung nur erfolgen darf, wenn ein Risiko für ein erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen ausgeschlossen werden könne. Betont wird seitens der Stellungnehmenden auch der erhöhte

Informations- und Schulungsaufwand der durch mehrfache Umstellungen auf Seiten der Ärztinnen und Ärzte entstehe.

Ein Stellungnehmer ist der Auffassung, dass eine Umstellung in den Situationen möglich sei, in denen evidenzbasiert die Gleichwertigkeit gesichert ist (bei Neuverordnung und bei einmaliger Umstellung von Referenzarzneimittel auf Biosimilar von TNFalpha-Inhibitoren), zeigt aber zusätzlich auf, dass Kohortenstudien gezeigt hätten, dass ein Teil der Patienten aufgrund einer Verschlechterung wieder rückumgestellt werden musste. Dass neben medizinischen auch wirtschaftliche Gründe bei der Auswahl des Arzneimittels berücksichtigt werden sollen wird von diesem Stellungnehmer jedoch im Grundsatz begrüßt.

Weitere Stellungnehmer sprechen sich für eine nur einmalige Umstellung aus und betonen, dass feste Vorgaben zur Durchführung der Umstellung wichtig seien.

Ein Stellungnehmer betont, dass mehrfaches Umstellen die Aussagekraft von Registern schwächen würde, da beobachtete Effekte nicht einem Arzneimittel zugeordnet werden könnten. Aus Registern seien bereits Unterschiede zwischen wirkstoffgleichen Biologika abgeleitet worden (bessere Verträglichkeit von Benepali gegenüber dem Referenzarzneimittel Enbrel). Aus Sicht des G-BA sind Beobachtungsstudien bzw. Register zur Gewinnung von Daten zur Arzneimittelsicherheit neben dem Spontanmeldesystem von Bedeutung. Sofern es zu Umstellungen der verordneten Biologika kommt ist davon auszugehen, dass die Umstellung mit der jeweiligen Chargenbezeichnung entsprechend dokumentiert wird. In der Regel wird es nicht zu ständigen Umstellungen kommen (siehe hierzu die Bewertung der Einwände zu Absatz 2), insofern sollten aus den Registerdaten auch weiterhin Erkenntnisse zu den einzelnen Arzneimitteln ableitbar sein. Auch bei der Weiterverordnung eines Arzneimittels müssen aufgrund der Mikroheterogenität [21] und möglichen Unterschieden zwischen einzelnen Chargen die Chargenbezeichnungen dokumentiert werden. Zur Sicherstellung der Nachverfolgbarkeit siehe auch Bewertung der Einwände unter 7.5.

Eine Stellungnehmerin weist darauf hin, dass bei Betrachtung der Wirtschaftlichkeit auch die Kosteneffektivität zu berücksichtigen sei. So sei bei unterschiedlichen Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Follitropin die Erfolgsrate der Behandlung unterschiedlich, was die Zahl der Behandlungszyklen und damit der Kosten erhöhen könne, wobei die Behandlung mit GONAL-f am kosteneffektivsten sei. Im Vergleich zu den bekannten Biosimilars bzw. Präparaten mit dem Arzneistoff Menotropin scheine die Wahrscheinlichkeit, bereits im ersten Zyklus unter GONAL-f® schwanger zu werden und ein lebendes Kind zu entbinden statistisch signifikant erhöht.

Dem ist zu entgegnen, dass die europäische Zulassungsbehörde EMA für die Follitropin alfa-haltigen Biosimilars Ovaleap und Bemfola im jeweiligen Zulassungsverfahren zu dem Ergebnis gekommen ist, dass diese mit GONAL-f jeweils ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweisen [22, 23], vor diesem Hintergrund ist nicht von einer unterschiedlichen Erfolgsrate auszugehen. Die Stellungnehmerin zitiert die Kosten-Effektivitätsstudie von Xue et al. [12] sowie den Studienregistereintrag einer klinischen Studie (Vergleich AFOLIA und GONAL-f, [14]) und eine von Bühler et al durchgeführte Studie anhand von Registerdaten [15]. In der Kosten-Effektivitätsstudie Xue et al. [12] werden die Kosten in Bezug auf Lebendgeburten betrachtet; allerdings führen die Autoren in der Diskussion selbst aus, dass in den zwei einbezogenen Studien Lebendgeburten als sekundärer Endpunkt erfasst wurden und dass sie nicht ausreichend gewichtet waren, um Unterschiede bei Lebendgeburten zu zeigen. Inwiefern das Zusammenfassen der einbezogenen Studien methodisch adäquat ist, wird durch die Autoren nicht dargelegt. Aus dem Studienregistereintrag der Studie [14] geht hervor, dass die Schwangerschaftsrate unter GONAL-f bei 25 % gegenüber 20,8 % unter dem Biosimilar Afolia liegt. Zu der Studie wird

21 Anmerkung: Der G-BA verwendet analog zur EMA das Wort Mikroheterogenität um die Variabilität biologischer Arzneimittel zu beschreiben (EMA. Biosimilars in der EU. Leitfaden für medizinische Fachkräfte, 2019, Seite 6). Seitens der Stellungnehmenden wird auch der Begriff Mikorvariabilität verwendet.

22 EMA, Ovaleap, verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ovaleap>, letzter Zugriff 06.05.2020

23 EMA, Bemfola, verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bemfola>, letzter Zugriff 06.05.2020

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

Zu der Studie von Bühler et al. [15] anhand von Registerdaten liegt ein Kongressposter vor. Aus diesem geht hervor, dass in der Studie GONAL-f mit einem Menotropin-haltigen Arzneimittel (Menogon HP) verglichen wurde. Aussagen zu GONAL-f im Vergleich zu seinen Biosimilars können daraus nicht abgeleitet werden. Zu der ebenfalls zitierten Metaanalyse Longobardi et al. wird ein Abstract [136] sowie ein Bericht über die Studie [137], aber keine Studienpublikation vorgelegt. Eine Beurteilung der methodischen Qualität der Studie, unter Berücksichtigung zum Beispiel der genauen Auswahlkriterien der einbezogenen klinischen Studien und des Risikos der Verzerrung über Studien hinweg, kann vor dem Hintergrund fehlender Informationen nicht erfolgen und ein Unterschied hinsichtlich patientenrelevanter Punkte nicht abgeleitet werden. Siehe hierzu auch die Bewertung der Einwände zu Absatz 5. Siehe Bewertung der Einwände unter 1.2.

Ein Teil der Stellungnehmenden äußert sich ergänzend zur Substitution von Biologika durch Apotheken; eine Umstellung wird zwingend in ärztlicher Hand und eine Substitution durch Apotheken kritisch gesehen. Die Substitution von Biologika durch Apotheken ist nicht Gegenstand des vorliegenden Regelungsentwurfs. Dieser bezieht sich ausschließlich auf den Regelungsauftrag nach § 129 Absatz 1a Satz 4 SGB V, welcher bis zum 16. August 2020 umzusetzen ist. Danach gibt der G-BA für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit.

Gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V gibt der Gemeinsame Bundesausschuss spätestens bis zum 16. August 2022 in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Gemäß Artikel 21 Absatz 4 des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 09.08.2019 (BGBl. I 2019 S. 1202) treten die damit korrespondierenden Regelungen in § 129 Absatz 1 Sätze 9 bis 12 erst mit Wirkung ab dem 16. August 2022 in Kraft. Die Umsetzung dieses Regelungsauftrags zur Austauschbarkeit auf Apothekenebene bleibt von der vorliegenden Umsetzung des Regelungsauftrages nach § 129 Absatz 1a Satz 4 SGB V unberührt und wird gesondert erfolgen.

1.2 Unterstützung von Position B1+B2

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

In Position A ist zwar eine Einstellung von Patienten auf Biosimilars bei der Erstverordnung ohne besondere Bedingungen vorgesehen. Eine Umstellung aus nicht medizinischen Gründen darf aber demnach lediglich einmalig erfolgen. Dies soll zudem nur für die Umstellung vom Referenzarzneimittel auf eines seiner Biosimilars, aber nicht umgekehrt gelten. Zudem soll ein medizinisch erforderlicher Wechsel unter biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln mit identischer Wirkstoffbezeichnung generell möglich sein.

Eine lediglich einmalig zulässige Umstellung würde den Sinn und Zweck von Hinweisen zur wirtschaftlichen Verordnung von Biologika durch Ärzte völlig konterkarieren. Die Wirtschaftlichkeit wird im selben § 40a Absatz 2 – anscheinend einstimmig – im Sinne der Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten (sog. Rabattverträge) definiert. Da solche Vereinbarungen

(Rabattverträge) nur für einen vorbestimmten Zeitraum beschlossen werden und sich entsprechend ändern können, würde eine derartige Regelung einer wirtschaftlichen Verordnung zuwiderlaufen.

Aus diesen Gründen muss aus Sicht der AkdÄ auch eine (Rück-)Umstellung zulässig sein, einerseits falls sich die Therapiekosten ändern, andererseits falls sich medizinische Gründe dafür im Laufe der Behandlung ergeben. Eine mehrfache (Rück-)Umstellung – also der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar – soll aber laut der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA „*nur wenig untersucht worden [sein] und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen weiterhin. Daher sollten derartige Therapiewechsel in Registern überwacht werden.*“ Als Quelle dafür wird eine Arbeit zitiert, deren Erstellung von einem unbeschränkten Forschungsstipendium des pharmazeutischen Unternehmers Amgen finanziert wurde, und deren Autoren zahlreiche Interessenkonflikte aufgrund finanzieller Beziehungen zu pharmazeutischen Unternehmern aufweisen.[1] Zudem wurde diese Arbeit im Februar 2018 veröffentlicht. Die systematische Literaturrecherche dazu erfolgte allerdings bereits im Dezember 2016 und somit zu einem Zeitpunkt, als noch keine Evidenz für einen mehrfachen „Switch“ vorlag.

Der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar wurde zwischenzeitlich durchaus untersucht. Studien haben diesbezüglich keine Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit inkl. Immunogenität erbracht [24,25,26,27,28]. Daher sollten auch hier keine wissenschaftlich unbegründeten Zweifel bzw. Bedenken verbreitet werden, die insbesondere Patienten verunsichern und das Arzt-Patient-Vertrauen untergraben. Zudem ist zu berücksichtigen, dass selbst Patienten, die jahrelang mit „demselben“ Biologikum behandelt wurden, mit der Applikation einer anderen Charge desselben Arzneimittels eine Umstellung auf „im Wesentlichen gleiche Biologika“ erlebt haben. Dies ist der chargenspezifischen, inhärenten Mikrovariabilität biologischer Herstellungsprozesse geschuldet [29,30].

Der Produktionsprozess biologischer Arzneimittel basiert auf DNA-Technologie und Hybridomatechniken. Daher können Änderungen des Herstellungsprozesses, z. B. produzierende Zelllinie, Kulturmedium oder Kulturbedingungen zu Arzneimittelmolekülen führen, die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen, in den Nukleinsäurevarianten und auch in der Glykosylierung aufweisen [12]. Die Qualität von Biologika, einschließlich Biosimilars, kann sich dementsprechend nach der Erstzulassung ändern. Dass solche Produktänderungen keine nachteiligen Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder Sicherheit einschließlich der Immunogenität des Arzneimittels haben, muss daher überprüft und im Europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report, EPAR) dokumentiert werden. Auf der Grundlage dieser Dokumentation stellten Vezer et al. 2016 fest, dass für 29 monoklonale Antikörper mit öffentlich zugänglichem EPAR 404 von der

24 Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzl J, Wuerth G, Afonso M, Woehling H. 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* 2018; 32 (3): 420-427.

25 Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF Jr, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, Jauch-Lembach J, Balfour A, Leonardi CL. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018; 179 (3): 623-631.

26 Macaluso FS, Fries W, Viola A, Centritto A, Cappello M, Giuffrida E, Privitera AC, Piccillo G, Magnano A, Vinci E, Vassallo R, Trovatiello A, Belluardo N, Giangreco E, Camilleri S, Garufi S, Bertolami C, Ventimiglia M, Renna S, Orlando R, Rizzuto G, Orlando A. The SPOSIB SB2 Sicilian Cohort: Safety and Effectiveness of Infliximab Biosimilar SB2 in Inflammatory Bowel Diseases, Including Multiple Switches. *Inflamm Bowel Dis* 2020; pii: iza036.

27 Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, Jin B, Cronenberg C, Vázquez-Abad MD. Extension Study of PF-05280586, a Potential Rituximab Biosimilar, Versus Rituximab in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70 (11): 1598-1606.

28 Genovese MC, Glover J, Greenwald M, Porawska W, El Khouri EC, Dokoupilova E, Vargas JI, Stanislavchuk M, Kellner H, Baranova E, Matsunaga N, Alten R. 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* 2019; 21 (1): 281.

29 European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC). Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf (letzter Zugriff: 1. März 2020). London, 27. April 2017.

30 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft "Biosimilars". Stand: Juli 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/index.html>. Berlin, Stand: Juli 2017.

Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) genehmigten Herstellungsänderungen vorlagen (z. B. 23 bei Rituximab, 28 bei Adalimumab, 50 bei Infliximab). Bei 32 dieser Änderungen handelte es sich um gravierende Eingriffe, wie z. B. Wechsel der Zelllinie für die Produktion. Im Durchschnitt erfolgten 1,8 Änderungen des Produktionsprozesses pro Jahr und Biologikum [31]. Über diese Änderungen werden weder Ärzte noch Patienten explizit informiert. Sie können aber als eine Art „Umstellung“ betrachtet werden und ergeben damit zusätzliche Evidenz dafür, dass auch mehrfache Umstellungen i. d. R. unproblematisch ablaufen.

Weiterhin wird in der Position A ausgeführt, dass in „Real-Life“-Studien sich gezeigt hätte, dass bis zu 30 % der Betroffenen nach dem Therapiewechsel die Behandlung mit dem Biosimilar abbrechen und dieser unerwartet hohe Anteil an Therapieabbrüchen vor allem dem sogenannten „Nocebo-Effekt“ zugeschrieben werde. Um die Therapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden sollten daher mehrfache Therapiewechsel nur aus medizinischer Notwendigkeit durchgeführt werden.

Tatsächlich werden in vielen klinischen Studien sog. Nocebo-Effekte durch die Umstellung der Therapie von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar berichtet [32,33,34]. Sie treten in offenen Studien häufiger als in doppelblinden Studien auf und führen zu frühzeitigen Therapieabbrüchen aufgrund von häufig nicht objektivierbarem Wirkverlust oder Nebenwirkungen [11]. In der hier zitierten Publikation von Kravvariti et al. 2018 werden die Therapieabbruchraten aus 13 „Real-Life“-Studien zu Etanercept bzw. Infliximab bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen berichtet. Die Therapieabbruchraten variierten dabei zwischen 3 % und 30 % (im Median 17 %). Lediglich drei dieser Studien hatten eine größere Anzahl von Patienten (1623, 1242 bzw. 802) eingeschlossen, in sieben der Studien wurden jeweils weniger als 50 Patienten untersucht, meistens an jeweils einem einzigen Zentrum³⁵. Die Studie mit der höchsten Therapieabbruchrate von 30 % schloss 23 Patienten ein und wurde lediglich als ein Leserbrief zu einer anderen Switch-Studie veröffentlicht, sodass nur sehr wenig Informationen bekannt sind, beispielweise zu den Patientencharakteristika bzw. zur Messung der Krankheitsaktivität [36].

Nocebo-Effekte umfassen negative Reaktionen auf pharmakologisch inerte Interventionen im Forschungssetting und negative Effekte bei aktiven Behandlungen in der klinischen Forschung oder in der Praxis. Dazu werden u. a. neue oder sich verschlechternde Symptome und Nebenwirkungen gezählt, die nicht auf die pharmakologische Wirkung der Behandlung selbst zurückzuführen sind, sondern auf der Basis von Wissen und Erwartungen des Patienten und des behandelnden Arztes über die schädlichen Auswirkungen einer Therapie entstehen. Zahlreiche persönliche, psychosoziale, neurobiologische und kontextuelle / umweltbezogene Faktoren tragen zur Entstehung von Nocebo-Effekten bei, die Lebensqualität und Therapieadhärenz beeinträchtigen können.

11 European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC): Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf (letzter Zugriff: 1. März 2020). London, 27. April 2017.

12 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft "Biosimilars". Stand: Juli 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/index.html>. Berlin, Stand: Juli 2017.

31 Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (5): 829-34.

32 Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The biosimilar nocebo effects? A systematic review of double blinded versus open-label studies. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24 (10): 952-959.

33 Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, Janknegt R, Peeters R, Landewé RBM, Winkens B, van Bodegraven AA. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74 (5): 655-661.

34 Tweehuysen L, van den Bemt BJB, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 (1): 60-68.

35 Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, Sfrikakis PP. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14 (12): 727-740.

36 Gentileschi S, Barreca C, Bellisai F, Biasi G, Brizi MG, De Stefano R, Fabbroni M, Fioravanti A, Frati E, Selvi E, Vitale A, Cantarini L, Frediani B, Galeazzi M. Switch from infliximab to infliximab biosimilar: efficacy and safety in a cohort of patients with different rheumatic diseases Response to: Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1677-1683. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16 (10): 1311-1312.

Die Akzeptanz von Biosimilars bei den Patienten wird sich nicht einfach durch die Implementierung von einer einmaligen Möglichkeit zur Umstellung erreichen lassen. Diese Einschränkung könnte sogar von Patienten als ein negatives Signal wahrgenommen werden und selbst Nocebo-Effekte induzieren. Damit Nocebo-Effekten wirksam vorgebeugt werden kann, müssen Wissensdefizite sowie falsche Wahrnehmung von Patienten und medizinischem Fachpersonal in Bezug auf Biosimilars identifiziert und aktiv durch unabhängige, transparente Informationen ausgeräumt werden. Zudem empfiehlt sich bei Einstellung/Umstellung auf Biosimilars die Anwendung von Nocebo-reduzierenden Strategien, um negative Erwartungen zu vermeiden, einschließlich der Bereitstellung unabhängiger, patientenverständlicher Informationen über das Nutzen-Risiko-Profil von Biosimilars [37, 20]. Solche negativen Effekte können schlussendlich nur durch ausführliche Information und Beratung durch den behandelnden Arzt begrenzt bzw. vermieden werden³⁸.

Weiterhin wird in der Position A darauf hingewiesen, dass sich die einzelnen Arzneimittel hinsichtlich der Injektionsvolumina, der Handhabung und der Packungsausstattung unterscheiden können und deswegen zu befürchten sei, dass mehrfache Therapiewechsel auch aus diesen Gründen Anwendungsfehler und Nicht-Adhärenz begünstigen könnten.

Auf die Probleme der unterschiedlichen Handhabung der einzelnen Arzneimittel, die von den Patienten selbstständig subkutan appliziert werden, hat die AkdÄ mehrfach hingewiesen [39]. Die Applikation solcher Arzneimittel erfolgt mit einem Applikationssystem (Device), das sich deutlich von Produkt zu Produkt unterscheidet. Damit weisen Referenzarzneimittel und die jeweiligen Biosimilars eine teilweise vollkommen andere Handhabung des Applikationssystems bei der Selbstapplikation auf. Die Handhabung kann dem Patienten im Rahmen der ärztlichen Beratung durch den Arzt anhand von Demogeräten demonstriert und erklärt werden. Deswegen ist dies kein schlüssiges Argument gegen eine mehrfache Umstellung. Weiterhin ist es nicht nachvollziehbar, was genau unter „Packungsausstattung“ referenziert bzw. verstanden wird und inwiefern dies für die Selbstapplikation relevant ist. Dass alles, das für eine Applikation mit einem Applikationssystem erforderlich ist, Bestandteil der Primär- bzw. Sekundärverpackung des jeweiligen Fertigarzneimittels ist, wird bei der zentralisierten Zulassung sichergestellt. Daher ist auch dies kein schlüssiges Argument gegen eine mehrfache Umstellung.

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

In der mündlichen Anhörung äußert sich die AkdÄ dahingehend, dass die wissenschaftliche Grundlage für einen nur einmaligen Switch fehle und mehrfache, auch (Rück-)Umstellungen möglich seien. Sie spricht sich jedoch gegen häufige Umstellungen aus. Auch Wechsel die mit einer Änderung des Device einhergehen sieht die AkdÄ kritisch.

Bewertung:

Die Stellungnehmerin führt aus, dass eine lediglich einmalige Umstellungsmöglichkeit Sinn und Zweck der Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung konterkariere und betont, dass auch aus medizinischen oder wirtschaftlichen Gründen eine Rückumstellung möglich sein müsse. Die in den Tragenden Gründen zum Beschlusssentwurf zu Position A dahingehend zitierte

37 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ): Biosimilars – was sind das für Arzneimittel? <https://www.patienten-information.de/kurzinformationen/biosimilars>. Berlin, Stand: Juli 2019.

38 Colloca L, Panaccione R, Murphy TK. The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1372.

39 Bundesärztekammer (BÄK), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Gesetzentwurf der Bundesregierung eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (BT-Drs. 19/8753). Berlin, 04.04.2019. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20190404.pdf>

Studie Kay [1], dass eine mehrfache (Rück-)Umstellung nur wenig untersucht worden ist und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen, wird von der Stellungnehmerin aufgrund bestehender finanzieller Interessenkonflikte der Autoren kritisch bewertet. Zudem wird auf den Zeitpunkt der Literaturrecherche 2016 hingewiesen und dass zu diesem Zeitpunkt noch keine Evidenz zum mehrfachen Switch vorgelegen habe; mittlerweile liegt aus Sicht der Stellungnehmerin Evidenz für die Unbedenklichkeit mehrfacher Umstellungen vor [24,25,26,27,28]. Die Stellungnehmerin weist auf die Mikrovariabilität [21] zwischen einzelnen Chargen eines Arzneimittels hin, und dass es im zeitlichen Verlauf zahlreichen Änderungen innerhalb eines Arzneimittels gebe und leitet daraus ab, dass „Umstellungen“ daher auch unter Weiterverordnung des gleichen Arzneimittels erfolgen.

Die Stellungnehmerin ist der Auffassung, dass der festgestellte Nocebo-Effekt in offenen Studien größer sei und hält den Effekt durch Wissensvermittlung für minimierbar.

Aus Sicht der Stellungnehmerin sprechen unterschiedliche Applikationshilfen nicht gegen eine Umstellung, da der Arzt die Patienten entsprechend schulen könne.

Dass unterschiedliche Injektionsvolumina klinisch relevante Unterschiede bedingen können ist aus Sicht des Stellungnehmers nicht plausibel, da im Rahmen der für die Zulassung erforderlichen klinischen Studien ein direkter Vergleich der Arzneimittel erfolge.

Wie seitens der Stellungnehmerin dargelegt, entspricht eine nur einmalige Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen der Intention des Gesetzgebers und der Umsetzung des Wirtschaftlichkeitsgebots bei der Verordnung von Biologika.

Der Stellungnehmerin 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.

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 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 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 [80]. Daraus lässt sich aus Sicht des G-BA in Analogie die Sicherheit bei Umstellungen zwischen Referenzarzneimitteln und Biologika ableiten.

Wie auch von der Stellungnehmerin ausgeführt, kann es bei einer Umstellung zur Verunsicherung des Patienten und zu Nocebo-Effekten kommen. Der Nocebo-Effekt kann jedoch durch adäquate Aufklärung und Beratung vermieden oder gemindert werden und muss nicht dazu führen den Austausch zu unterlassen. Ausgehend von den vorliegenden Informationen zu Biosimilars ist von Gleichwertigkeit zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar auszugehen, worüber die Patienten auch aufgeklärt werden müssen. Bei adäquater Beratung können sowohl eine Verunsicherung der Patienten als auch Anwendungsfehler vermieden werden. Soweit bei einzelnen Patienten dennoch eine Gefährdung des Therapieerfolgs nicht vermieden werden kann, wird auf die Ausnahmeregelung nach Absatz 5 verwiesen.

Das Wirtschaftlichkeitsgebot schreibt schon heute bei Vorhandensein mehrerer gleichwertiger Therapien (hier des Originals und seiner Biosimilars) vor, dass die kostengünstigste Therapie zu wählen sei. Der vorliegende Beschluss ist nicht geeignet, dieses Prinzip auszuhebeln. Es bleibt auch mit dem vorliegenden Beschluss unbenommen, auf regionaler Ebene darüberhinausgehende Vereinbarungen zwischen Krankenkassen und Ärzten zu treffen (siehe hierzu auch Bewertung der Einwände zum 2. Absatz).

Zu unterschiedlichen Devices siehe Auswertung der Einwände unter 7.5.

1.3 Weitere

Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e. V. (BNHO)

Aus Sicht von DGHO und BNHO ist die Position B1+B2 mit Einschränkung zu favorisieren. Beide Positionen verlangen von dem Arzt, dass er bei der Ersteinstellung des Patienten die Einstellung auf ein preisgünstiges Arzneimittel vornehmen soll (§ 40a Abs. 1 Satz 1). Dies entspricht auch dem allgemeinen Wirtschaftlichkeitsgebot. Nach der Position A gibt es nur die Umstellung vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar, während nach den Positionen B1/B2 auch eine Umstellung von Biosimilar auf das Original-Arzneimittel erfolgen kann. Ein Unterschied besteht darin, dass nach der Position A aus nicht medizinischen Gründen (also aus Preisgründen) nur einmalig umgestellt werden muss. Nach der Position B1/B2 soll hingegen je nach Preisgünstigkeit immer wieder eine Umstellung möglich (und sogar notwendig) sein.

Gerade zu der Ersteinstellung oder einmaligen Umstellung auf Biosimilars gibt es gute Daten, die keine Nachteile gegenüber der Originator-Medikation zeigen. Allerdings sind DGHO und BNHO der Auffassung, dass derzeit der Arzt nicht dazu verpflichtet werden sollte, zwischen Biosimilars hin und her zu wechseln. Insoweit verweisen wir auf die Position von DGHO und BNHO zu § 40a Abs. 4 AMR.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt die DGHO anhand des Beispiels Rituximab aus, dass es bislang keine Evidenz für Wirksamkeitsverluste bei Umstellungen gebe, verweist aber auf entsprechende Ängste und die Gefahr von Adhärenzverlust.

Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)

Der G-BA sollte diese Besonderheiten von Biologika berücksichtigen und daher von Maßnahmen absehen, die zu einem intensiven, auf kurzfristige Kosteneinsparung fokussierten Wettbewerb führen. Dem Arzt kommt eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Auswahl der Therapie, der Patientenaufklärung und der Pharmakovigilanz zu. Die Wahl der Therapie eines chronisch kranken Patienten muss in der Hand des Arztes liegen und unter Abwägung von vorrangig medizinischen Gründen von ihm erfolgen. Die Entscheidung für eine Neueinstellung oder Umstellung sollte vom Arzt im informierten Einverständnis mit seinem Patienten unter Berücksichtigung relevanter Produkteigenschaften wie Zulassung, Darreichungsform, Dosierung, Device oder Zusatzstoffen erfolgen. Intensive Regulierung mit alleiniger Fokussierung auf den niedrigsten Preis hat bereits bei Generika dazu beigetragen, dass es zu einer Abwanderung von Produktionskapazitäten aus Deutschland und zu einer gefährlichen Monopolisierung auf Herstellungsseite kam. Biosimilars weisen in Deutschland ein starkes Wachstum auf und gelangen bereits heute rasch in die Versorgung [40]. Der Wettbewerb funktioniert also und braucht keine weiteren politischen Interventionen wie die automatische Substitution in der Apotheke. Eine medizinisch begründete Ersteinstellung/Umstellung des Patienten sollte unbeschadet davon immer möglich sein. Auch einen Wechsel innerhalb eines Wirkstoffs zu einem Produkt mit patientenrelevanten Vorteilen (verbessertes Applikationsweg, Verringerung applikationsbedingter Nebenwirkungen) sollte der Arzt initiieren können. [...]

Real-World-Daten zeigen keine Indizien für Schädigungen durch Switching [41]. Solche Erkenntnisse sind jedoch nur für bestimmte Wirkstoffe, die schon lange in der Versorgung sind, verfügbar. Aggregiert man die Erkenntnisse, die in Studien zur Umstellung gesammelt wurden, und fasst sie zusammen, so erweist sich Switching als grundsätzlich unproblematisch

40 Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars. Marktdaten AG Pro Biosimilars 12/2019. <https://probiosimilars.de/allgemein/marktdaten-biosimilars-dezember-2019/>

41 Valeria Belleudi et al. Effectiveness and Safety of Switching Originator and Biosimilar Epoetins in Patients with Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Italian Cohort Study. *Drug Safety* (2019) 42:1437–1447 [https://doi.org/10.1007/s40264-019-00845-](https://doi.org/10.1007/s40264-019-00845-y)

in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit, mit gelegentlichen Ausnahmen [30,42,43]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bisher nur der Wechsel von der Referenz zum getesteten Biosimilar und ggf. zurück im Rahmen der Zulassung und auch post-marketing gezielt untersucht wurde, jedoch nicht der Wechsel bei anderen Produktkonstellationen. Experten der Zulassungsbehörden in Europa sehen ebenfalls keine Gefahren durch Switching [44]. Allerdings betonen sie auch, dass bei der Biosimilar-Zulassung lediglich das Noninferioritäts-Prinzip unantastbar ist, die Möglichkeit, dass das Biosimilar dem Referenzarzneimittel überlegen sein könnte, hingegen nicht vergleichbar rigide getestet wird. Dies ist ein Unterschied zur generischen Zulassung, in der die Bioäquivalenz in definierten Grenzen in beiden Richtungen nachgewiesen sein muss. Vor allem der viel diskutierte Nocebo-Effekt (negativer Einfluss der Umstellung auf Wirksamkeits- und Schadensparameter) stellt ein Problem dar. Seine Existenz darf als gesichert angesehen werden und auch eine neurobiologische Rationale für ihn wurde formuliert [45,46]. Die verfügbare Evidenz kann seine Bedeutung und Ausmaß jedoch nicht abschließend beurteilen [47,48,49]. Ein negativer Einfluss, der letztlich zu einem Wirksamkeitsverlust führt und den Kostenträgern höhere Ausgaben beschert, ist möglich. Experten betonen, dass die Evidenzlage nicht abschließend geklärt ist und weitere Forschung notwendig ist.

Daraus folgt, dass mit dem Werkzeug der Umstellung des Patienten vorsichtig umgegangen werden soll. Ein rein wirtschaftlich motiviertes unbegrenztes Switching ist abzulehnen. Davon unbenommen bleibt die oben skizzierte medizinisch begründete und/oder am Patienten orientierte Umstellung. Der G-BA orientiert sich an höchsten Standards der Evidenz und fordert diese von Stakeholdern in seiner Bewertung immer ein. Sie sollten auch in diesem Fall sein Handeln leiten. Die uneindeutige Evidenz zu Switching und Nocebo-Effekt muss daher in die Entscheidungsfindung einfließen. Auch die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft haben sich in ihrer gemeinsamen Stellungnahme zum GSAV gegen ein beliebiges Switching ausgesprochen [39].

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (Original/Referenzprodukt oder im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel) sind hochkomplexe Moleküle, die meist in lebenden Zellen hergestellt werden. Ihr Einsatz u.a. zur Bekämpfung vieler chronischer Krankheiten erfolgt oftmals über lange Behandlungszeiträume hinweg, beispielsweise bei Rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, verschiedenen Hautkrankheiten wie Psoriasis sowie Wachstums- oder Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes). Das heißt, eine hohe Adhärenz, insbesondere bei chronischen Erkrankungen, ist unabdingbar für einen therapeutischen Erfolg.

Ein häufiger Wechsel des Arzneimittels ist daher im Hinblick auf eine Gefährdung der Adhärenz nachteilig.

Ergänzend sollte in beiden Positionen stärker betont werden, dass einer wirtschaftlichen Verordnung (und hier unabhängig davon, ob es sich um ein Original/Referenzprodukt oder ein

42 Hillel P. Cohen et al. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs* (2018) 78:463–478. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>

43 Ross A et al. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs* (2018) 32:27–52 <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z>

44 Elena Wolff-Holz, Klara Tiitso, Camille Vleminckx, Martina Weise. Evolution of the EU Biosimilar Framework: Past and Future. *BioDrugs* 33, 621–634 (2019) <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00377-y>

45 Evers et al. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychother Psychosom.* 2018 Aug; 87(4): 204–210. doi: 10.1159/000490354; 10.1159/000490354

46 Schedlowski et al. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* 67:697–730, July 2015 <http://dx.doi.org/10.1124/pr.114.009423>

47 Johlee et al. The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(10):952-59

48 Spanou et al. Nocebo in Biosimilars and Generics in Neurology: A Systematic Review. *Front. Pharmacol.* 10:809. doi: 10.3389/fphar.2019.00809

49 Pouillon et al. Consensus report: clinical recommendations for the prevention and management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1181–1187. <https://doi.org/10.1111/apt.15223>

im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel handelt) zunächst die Auswahl des für die Therapie des konkreten Patienten aus therapeutischer Sicht geeigneten Arzneimittels voranzugehen hat.

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)

Die GPGE e. V. ist der Meinung, dass Kinder und Jugendliche nicht ohne medizinische Indikation umgestellt werden sollten (non-medical switching, NMS), da die Daten zur Umstellung auf die derzeit auf dem Markt erhältlichen Biosimilars nicht aussagekräftig sind. Insbesondere auf individueller Patientenebene lassen die Daten nur bedingt Schlüsse zur Auswirkung eines NMS auf Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität zu. Die GPGE ist der Ansicht, dass die Entscheidung für eine Umstellung beim Arzt und seinem Patienten bleiben sollte. Die Therapiefreiheit des Arztes muss weiterhin uneingeschränkt bestehen bleiben. Ein verbindlicher Mechanismus zur Umstellung würde dem Arzt die freie Wahl der Therapie nehmen.

Grundsätzlich liegt es beim Arzt, vor jeglicher Umstellung relevante Produkteigenschaften, wie zum Beispiel Zulassung, Darreichungsform, Dosierung, Zusatzstoffe und zu applizierendes Volumen, zu berücksichtigen.

Die Frage stellt sich, inwieweit bestimmte Patientengruppen von einer grundlegenden Regelung zur Umstellung aus Gründen der Patientensicherheit ausgeschlossen werden sollten. Welche Patientengruppen sind für den NMS oder nicht für den NMS eigenen, muss basierend auf wissenschaftlichen und medizinischen Untersuchungen ermittelt werden. Dabei muss eine Differenzierung nach Komplexität und Immunogenität des Präparates erfolgen. Zudem ist eine Berücksichtigung versorgungs- und patientenrelevanter Unterschiede (Adhärenzrisiken, Komorbiditäten, Polymedikationen, Schwangerschaft etc.) unerlässlich. Grundsätzlich sollte ein stabil eingestellter Patient auf seiner Therapie bleiben (in der Regel ein langer Weg bis dahin; Zufriedenheit mit dem Produkt & gute Einstellung / Therapiezufriedenheit).

Welche Ungewissheit und Risiken mit einer Umstellung verbunden sein können, zeigen Erfahrungen zu Rückumstellungen, denn nicht jede Umstellung läuft ohne Komplikationen ab. Studien weisen darauf hin, dass bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie Morbus Crohn oder Rheumatoider Arthritis, die vorher von einem TNF-Originator umgestellt wurden, Therapieabbrüche häufiger waren. Deshalb sollte sorgfältig abgewogen werden, ob für einen Patienten ein NMS die richtige Therapieoption ist [50]. Bei der Entscheidungsfindung für einen NMS sollten demnach sowohl die Patientenpräferenz als auch der allgemeine klinische Zustand des Patienten in Betracht gezogen werden, um potenzielle negative Effekte im kurzfristigen und langfristigen Krankheitsverlauf zu vermeiden.

Arzt und Patient müssen vorab über die Umstellung sprechen. Der Arzt muss den Patienten aufklären, informieren und seine Zustimmung einholen. Dies ist wichtig zur Gewährleistung der Patientensicherheit. Diese Aufklärung darf nur durch den Arzt erfolgen, da er die Verantwortung für die Therapie trägt. Ein Punkt, der mit diesem Vorgehen beeinflusst werden kann, ist der „Nocebo“-Effekt, der bisher nicht vollständig untersucht ist: Dieser ist das Gegenstück zum Placebo-Effekt: Aufgrund einer negativen Erwartungshaltung des Patienten treten bei der Anwendung eines Arzneimittels negative Auswirkungen auf, die nicht durch das Arzneimittel selbst verursacht werden. Ein Expertenkonsensus rät zu Strategien zur Minimierung und Verhinderung von Nocebo-Effekten im klinischen Alltag. Empfohlen wird, dem Patienten Nocebo-Effekte zu erklären und Informationen über Nebenwirkungen so darzustellen, dass Nocebo-Effekte minimiert werden [51]. Zwar reichen die aktuellen Daten zu Biosimilars nicht aus, um einen Biosimilar-Nocebo-Effekt zu bestätigen, hohe Abbruchraten in

offenen Biosimilar-Studien im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) könnten aber ein Hinweis darauf sein [52].

Mehrfachumstellungen sind im Sinne der Patientensicherheit unbedingt zu vermeiden. Da Biosimilars in klinischen Studien lediglich gegen den jeweiligen Originator verglichen wurden und (bisher) keine direkten Vergleichsstudien zwischen Biosimilars gibt, ist die Evidenzlage für multiple Umstellungen ungenügend, um tragfähige Aussagen treffen zu können [53]. Auch in der realen klinischen Praxis liegen Daten zur Patientensicherheit zu mehrfachen Umstellungen zwischen Originator und unterschiedlichen Biosimilars aktuell nicht vor. So werden bislang nur wenig Patienten unter einer Biosimilar-Therapie in Registern dokumentiert (<https://biologika-register.de/rabbit/ergebnisse/>). Auch laut der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [54] fördern multiple Umstellungen nicht das Vertrauen in die Produktgruppe der Biosimilars bei Patienten und Ärzten. Mehr noch: Multiple Umstellungen gefährden laut AkdÄ die Arzneimitteltherapiesicherheit und stellen eine Quelle für potenzielle Medikationsfehler dar.

Heranzuziehen sind deshalb Prädiktoren für eine erfolgreiche und nicht erfolgreiche Umstellung. Bislang gibt es keine ausreichende Datenlage in Bezug auf mögliche Prädiktoren für eine erfolgreiche oder nicht-erfolgreiche Umstellung. Hier sind RWE-Studien (engl., *Real-World Evidence*) zu fördern; die Ergebnisse sollten dann mit den wichtigsten Parteien, einschließlich Patienten, Gesundheitsdienstleistern, Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern diskutiert werden. Es gibt zudem stark unterschiedliche Ergebnisse zu Therapie-Abbruchraten nach einem NMS. Die Therapie-Abbruchraten liegen in Analysen zwischen 1,5% – 87% [50].

Um die Patientensicherheit zu gewährleisten, ist nach Meinung der GPGE ein Aufklärungskatalog, der die wichtigsten Kriterien bei einer Umstellung erhält, ein hilfreicher Leitfaden für das Arzt/Patienten-Gespräch. Zudem sollte sichergestellt werden, dass die Aufklärung zur Umstellung eines Patienten immer noch durch den behandelnden Arzt erfolgt. Außerdem muss klar sein, zu welchem Zeitraum in der Therapie ein Patient umgestellt werden darf bzw. welche Bedingungen für die Umstellung gelten (z. B. Bedenkzeit für den Patienten). Weiterhin halten wir es für sinnvoll, einen Ausschluss für den Mehrfachwechsel zu erlassen, da hierzu keinerlei Studien vorliegen. Erfahrungen mit Umstellungen (wie Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder andere Gefahren) sollten vom Arzt dokumentiert und gemeldet werden, z. B. in Registern. Dies ermöglicht in der Folge evidenzbasierte Entscheidungen zu NMS. Darüber hinaus muss auch bei durchgeführtem NMS die Nach-verfolgbarkeit und eindeutige Zuordnung von Nebenwirkungen zu den einzelnen Produkten weiterhin sichergestellt werden. Eine Auswertung der ermittelten Daten durch die zuständigen Behörden wäre im Anschluss daran unerlässlich.

Jede Therapie und jedes Molekül ist einzigartig und nicht vergleichbar. Gründe dafür sind neben der unterschiedlichen Komplexität der Wirkstoffe auch Hilfsstoffe, zu applizierendes Volumen und ggf. die Injektionshilfe. Aus diesem Grund sind z. B. die Ergebnisse der NOR-SWITCH-Studie zum Wirkstoff Infliximab nicht ohne Weiteres auf andere Substanzen übertragbar [10]. Die unterschiedlichen Wirkstoffe und die Herstellungsprozesse stellen hier einen Punkt dar. Hinzukommen: unterschiedliche Applikationsformen, unterschiedliche Patientenunterstützungsprogramme bzw. evtl. das Fehlen dieser. Die Einführung von NMS sollte auf Basis von evidenzbasierter Medizin erfolgen und zuerst bei etablierteren und weniger komplexen Wirkstoffen versucht werden. Das engere Monitoring von biologischen Substanzen wird in der Fachinformation durch das schwarze Dreieck gekennzeichnet, dass Produktneueinführungen in der Regel für 5 Jahre kennzeichnet.

In der Mündlichen Anhörung weist die GPGE darauf hin, dass die Europäische Fachgesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung sich gegen multiple Umstellungen ausspricht.

52 Odinet JS et al., J Manag Care Spec Pharm 2018; 24(10):952-959
53 Albshesh A & Ben-Horin S. Expert Opin Biol Ther 2019; 19(10):971-978
54 AkdÄ, 04.04.2019

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG (MEDICE)

Eine Umstellung aus medizinischen Gründen muss grundsätzlich immer möglich sein, sonst würde der Grundsatz der Therapiefreiheit verletzt.

Die Positionen B1 und B2 möchten den Weg nicht nur für einmalige, sondern für mehrfache Umstellungen auch aus nicht-medizinischen Gründen eröffnen (vgl. Absätze 1 und 4). Da Rabattvertragspartner regelmäßig wechseln können, erscheint das nachvollziehbar. Wir teilen hier allerdings die Bedenken, die die Position A in den Tragenden Gründen schildert (Abbruchquote bis zu 30%, Anwendungsfehler bzw. Nicht-Adhärenz aufgrund unterschiedlicher Injektionsvolumina oder einer abweichenden Handhabung etc.). Eine mehrfache Umstellungsmöglichkeit kann deshalb nur vertretbar sein, wenn - wie in Absatz 5 vorgesehen - sichergestellt wird, dass die Therapiehoheit des Arztes gewahrt bleibt. Der Arzt muss zu jeder Zeit von einer Umstellung absehen dürfen, wenn ein (erneuter) Wechsel zu einer instabilen Therapiesituation führen könnte und insofern ein therapeutischer Grund vorliegt, der das Absehen von einer Umstellung rechtfertigt.

Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG (Mundipharma)

Zu Position A: Medizinisch indizierte, leitlinienorientierte Ersteinstellungen auf ein biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, wie auf alle anderen Arzneimittel, unterliegen grundsätzlich dem Wirtschaftlichkeitsgebot gemäß § 12 SGB V.

Nicht medizinisch, sondern ökonomisch begründete Umstellungen haben sich dennoch ausnahmslos an der geltenden Zulassungssituation bzw. Evidenzlage von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln zu orientieren.

Substantielle Voraussetzungen hierfür sind die dargelegten Bedingungen einer „Interchangeability“/„Switchability“ für Verordner und Patienten, wie auch die jederzeit erkennbare Transparenz der Wirtschaftlichkeit der Therapieentscheidung für den Verordner.

Zu Position B1+B2: Die Vorgabe der Umstellungsnotwendigkeit nach ausschließlicher Maßgabe einer wirtschaftlichen Ordnungsweise im Sinne der nachfolgend definierten Wirtschaftlichkeit lässt die im Kontext dargelegten Voraussetzungen zur „Interchangeability“/„Switchability“ vollständig unberücksichtigt.

Zu beiden Positionen: Der Entwurf sollte daher entsprechend präzisiert, ergänzt bzw. überarbeitet werden.

Bewertung:

Ein Stellungnehmer lehnt eine Umstellung von Biologika aus wirtschaftlichen Gründen ab, da die Therapie in der Hand des Arztes liegen müsse, der patientenorientiert auf ein Arzneimittel einstellt bzw. umstellt. Für den Stellungnehmer zeichnen sich bislang keine Indizien für Schädigungen durch Umstellungen ab, allerdings weist er darauf hin, dass entsprechende Untersuchungen nur einzelne Wirkstoffe betrachteten und dass bislang nicht alle Umstellungskonstellationen untersucht worden seien. Die Evidenz zur Umstellung und auch zum Nocebo-Effekt bewertet der Stellungnehmer als nicht eindeutig.

Zusätzlich warnt der Stellungnehmer vor einer Wettbewerbsverschärfung und Monopolisierung des Marktes und sieht die Möglichkeit der Abwanderung von produzierenden Unternehmen aus Deutschland. Hierzu siehe Bewertung der Einwände zu Absatz 2.

Ein Stellungnehmer führt aus, dass in beiden Positionen stärker betont werden sollte, dass einer wirtschaftlichen Arzneimittelauswahl die Wahl eines aus therapeutischer Sicht geeigneten Arzneimittels vorausgehen muss. Ferner sieht der Stellungnehmer durch häufige Umstellungen die Adhärenz gefährdet.

Ein Stellungnehmer spricht sich gegen eine Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen bei Kindern und Jugendlichen aus, da die vorliegenden Daten hierzu nicht aussagekräftig seien. Therapieabbrüche seien grundsätzlich nach Umstellung auf Biosimilars häufiger [50], daher sollten bei Entscheidungsfindung Patientenpräferenz und Zustand des Patienten berücksichtigt werden und Strategien zur Vermeidung von Nocebo-Effekten etabliert werden. Die Aufklärung solle gemäß einem Aufklärungskatalog durch den behandelnden Arzt erfolgen und dieser sollte seine Erfahrungen auch dokumentieren. Aus Sicht des Stellungnehmers ist die vorliegende Evidenz für mehrfache Umstellungen nicht gegeben und Daten zu einzelnen Wirkstoffen nicht auf andere übertragbar, mehrfache Umstellungen sollen daher ausgeschlossen werden. Zu der Studie Yifei [50], die hinsichtlich der Abbruchraten nach einer Umstellung zitiert wird, ist ein Abstrakt von einer Poster-Präsentation, jedoch keine vollständige Publikation verfügbar. Wegen den vor diesem Hintergrund fehlenden Informationen zur Studienmethodik und möglichen Verzerrungen können aus dieser Studie daher keine validen Schlussfolgerungen abgeleitet werden.

Ein Stellungnehmer hält mehrfache Umstellungen für möglich, sofern Ärzte aus therapeutischen Gründen die Möglichkeit hätten von einer Umstellung abzusehen.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass Umstellungen aus nicht medizinischen Gründen sich grundsätzlich an der Zulassungssituation und Evidenzlage orientieren müssten.

Siehe auch Bewertung der Einwände zu 1.1 und 1.2

2. Einwände zu § 40a Absatz 2

AbbVie

Grundsätzlich begrüßen wir die explizite Nennung der Preisgünstigkeit durch Rabattverträge nach §130a Absatz 8 SGB V und deren Berücksichtigung bei der Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Sinne des §12 SGB V.

AkdÄ

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

In der mündlichen Anhörung führt die AkdÄ ergänzend aus, dass der durch den Vorrang von Rabattverträgen entstehende Aufwand den Ärzten nicht zumutbar sei.

AMGEN

Der Begriff „preisgünstig“ soll durch den Begriff „wirtschaftlich“ ersetzt werden. Des Weiteren wird, für die Abdeckung der parenteralen Zubereitungen in der Onkologie, auf §130a Abs. 8a SGB V hingewiesen.

BAH

Die Wertung, dass das Vorliegen eines Rabattvertrags nach § 130a Absatz 8 SGB V als explizit genannter Wirtschaftlichkeitsindikator gelten soll, kann nicht unterstützt werden. Damit

erfolgt eine alleinige Fokussierung auf das Ausschreibungswerkzeug. Dies entspricht nicht der Steuerungsrealität. Die Marktbeteiligten unterliegen einer Vielzahl von zentralen und auf regionaler Ebene ausgeübten Steuerungsinstrumenten, die in ihrer Wirkung kumulieren und die Abschätzung der Bedeutung einzelner Instrumente unmöglich machen. Als von Bedeutung in der Biologika-Therapie neben den Rabattverträgen seien exemplarisch genannt das Festbetragssystem, Herstellerabschläge, frühe Nutzenbewertung, regionale Quoten in Arzneimittelvereinbarungen und die Einzelfallprüfung des Arztes. Gerade die Rabattverträge liegen nicht in der Steuerungshoheit des G-BA und seiner Bänke. Daher kann er weder deren Ausgestaltung noch die Durchdringung des Marktes durch sie beeinflussen. Ob für den einzelnen Patienten ein Rabattvertrag vorliegt, hängt einzig von seiner Krankenkasse ab. Der G-BA hat jedoch abstrakt-generelle Entscheidungen zu treffen, die dem Gleichbehandlungsgrundsatz und dem Willkürverbot standhalten müssen. Er kann daher nicht ein Kriterium, das er nicht beeinflussen kann, zu einem zentralen Inhalt eines Beschlusses machen. Zudem unterliegen Rabattverträge der Vertraulichkeit und sind daher für den G-BA wie auch für Arzt und Patient intransparent. Daher kann die Wirksamkeit von Rabattverträgen auch nicht gemonitort oder vergleichend dargestellt werden.

BIO Deutschland

Diese Regelung erschließt sich BIO Deutschland nicht vollständig. Eine Verordnung sollte immer im Sinne der Patientinnen und Patienten getroffen werden. Eine Abhängigkeit vom Vorliegen einer Vereinbarung mit der Krankenkasse schränkt einerseits die ärztliche Therapiefreiheit ein. Andererseits ist dadurch der in den Regelungen des § 40a AM-RL stark in den Vordergrund tretende Wirtschaftlichkeitsgedanke nicht konsequent zu Ende gedacht. [...]

Biogen

Die Formulierung in Absatz 2, ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrige sich, sollten Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 bestehen, kann nicht unterstützt werden. Ein Ziel des GSAV ist explizit die „*Förderung der Verordnung und Abgabe von Biosimilars*“ [145]. Durch die Definition in Absatz 2 werden Rabattverträge gefördert, nicht jedoch konkret Biosimilars.

Ebenfalls konterkariert eine solche Definition die Regelung nach § 84 (1) SGB V, mit der seit Inkrafttreten des GSAV Vereinbarungen zu Verordnungsanteilen von Biosimilars ein verpflichtender Bestandteil der Arzneimittelvereinbarungen auf KV-Ebene sind [145].

Der Listenpreis sowie die Regelungen nach § 84 (1) SGB V sollen dem Arzt als Beurteilungsinstrumente der Wirtschaftlichkeit einer Biologikaverordnung dienen. Schon aufgrund der Vertraulichkeit der Rabatte können Rabattverträge kein geeignetes Mittel zur Wirtschaftlichkeitsbewertung auf Seiten der Ärzteschaft sein.

BVDD

Der BVDD führt in der mündlichen Anhörung aus, dass die Praxissoftware nicht die aktuellen Rabattverträge anzeige und dass es nicht einfach sei, das preisgünstigste Arzneimittel zu identifizieren.

DGHO

Keine Einwände (schriftliche Stellungnahme).

Im Rahmen der mündlichen Anhörung weist die DGHO darauf hin, dass ein Wechsel der Krankenkasse aufgrund anderer Rabattverträge zu Umstellungen führe.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen und bng

Hierzu ergeben sich keine ergänzenden Bemerkungen. Könnte so übernommen werden.

In der mündlichen Anhörung ergänzt die DGVS, dass – obwohl es keine Information über die Preisgestaltung bei Rabattverträgen gebe – Rabattverträge Schutz vor Regressen bieten würden. Außerdem weist der DGVS auf die in den einzelnen Bereichen der Kassenärztlichen Vereinigungen unterschiedlich hohen Verordnungsanteile von Biosimilars hin.

BPI

Der BPI sieht kein Bedarf, diesen Absatz aufzunehmen. Die Frage, welche Arzneimittel „kostengünstig“ sind, bemisst sich für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel grundsätzlich nach den Kriterien, die auch für andere Arzneimittel gelten. Diese Regeln sind dem Vertragsarzt aus seiner täglichen Arbeit bekannt. Sie sind gesetzlich und untergesetzlich hinreichend beschrieben und müssen an dieser Stelle nicht wiederholt werden. 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. Sollte Absatz 2 beibehalten werden, so ist zu empfehlen, dass „vorrangig“ durch „unter anderem“ ersetzt wird.

Ferring

„Preisgünstigkeit“ lediglich auf die Existenz von Rabattverträgen abzustellen ist insbesondere unter Beachtung der derzeit laufenden Verfahren zur Schaffung von Festbeträgen kritisch zu betrachten.

Weiterhin ist mit einer Störung des Arzt-Patientenverhältnisses zu rechnen, wenn statt einer angestrebten partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient eine scheinbar willkürliche (Arzt und Patienten unabhängige) Therapieentscheidung getroffen wird, welche von bestehenden Vertragsverhältnissen Dritter (Krankenkasse und pharmazeutischer Unternehmer) abhängt. So zeigt sich in Studien [55], dass die Compliance von Patienten besser ist, wenn sie bei der Auswahl von bestehenden Therapiealternativen und den damit zusammenhängenden Applikationssystemen frei entscheiden können. Diesbezügliche Erfahrungen fanden auch Eingang in die aktuelle NICE Guidance [56] für die Behandlung Kindern mit Wachstumshormonen.

Fresenius

Die wirtschaftliche Verordnungsweise wird durch die ärztlich vorgenommene Umstellung eines Original-/Referenzarzneimittel zu einem biosimilaren Wirkstoff gestärkt. Sowohl Wirksamkeit als auch die Sicherheit der biosimilaren Arzneimittel unterliegen den selben Qualitätskriterien, die seitens der europäischen Zulassungsbehörden eingehend überprüft wurden. Insofern begrüßt Fresenius Kabi das explizite Ziel des GSAV, nämlich der „Förderung der Verordnung und Abgabe von Biosimilars“ [145]. Der Gesetzgeber führt als Hintergrund dieser intendierten Förderung von Biosimilars aus, dass „die Verordnung von Generika und im Wesentlichen gleichen biologischen Arzneimitteln (Biosimilars) statt eines Originalpräparats [...] in der Regel wirtschaftlicher als die Verordnung des Originalpräparates“ ist [145].

In Absatz 2 zur Änderung der AM-RL definieren Sie preisgünstige biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel als solche Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach §

55 R. R. Kapoor, Monitoring of concordance in growth hormone therapy. Arch Dis Child 2008;93:147–148. doi:10.1136/adc.2006.114249

56 NICE "Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children Technology appraisal guidance [TA188]" <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188/chapter/1-Guidance>

130a Absatz 8 SGB V für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht. Hierauf möchten wir an dieser Stelle näher eingehen.

Die Gewährung von Rabatten gegenüber den Krankenkassen gestaltet sich je Krankenkasse individuell. Es ist nicht davon auszugehen, dass durch einen Rabattvertrag ein einheitlicher Angebotspreis nur durch das reine Bestehen einer Rabattvereinbarung geschaffen wird. Ein rabattiertes Referenzarzneimittel kann mitunter immer noch teurer sein, als ein nicht rabattiertes Biosimilar. Das reine Bestehen einer Rabattvereinbarung kann somit keineswegs mit einer allgemeinen „Wirtschaftlichkeit“ gleichgesetzt werden.

Des Weiteren konterkariert der alleinige Hinweis auf eine wirtschaftliche Verordnung durch Rabattverträge die gesetzlich verankerten Zielvorgaben durch die kassenärztlichen Vereinigungen (§ 84 (1) SGB V). Es wird bei dem verordnenden Arzt der Eindruck erweckt, dass eine reine Beachtung von vorhandenen Rabattvereinbarungen eine Sicherstellung ihrer wirtschaftlichen Verordnungsweise bedeutet. Die Erfüllung der Zielquoten (Anteil Biosimilars) der kassenärztlichen Vereinigungen sind jedoch maßgeblicher Prüfpunkt der Wirtschaftlichkeitsprüfung durch die Prüfstellen der kassenärztlichen Vereinigungen und gesetzlichen Krankenkassen und sollten demnach bei der Verordnung von biologischen Arzneimitteln unbedingt Beachtung finden.

Somit sollte in Absatz 2 zur Änderung der AM-RL von einer Formulierung, die nur Rabattvereinbarungen zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Krankenkasse thematisiert, Abstand genommen und der Hinweis gegeben werden, die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung durch die Umstellung von Referenzarzneimitteln auf preisgünstige Biosimilars herzustellen.

In der mündlichen Anhörung führt Fresenius aus, dass Open-House-Verträge auch durch Krankenkassen gekündigt würden.

HEXAL

Biosimilars sind heute mit zunehmendem Wettbewerb regelhaft deutlich preisgünstiger bzw. wirtschaftlicher in der Verordnung als ihre Referenzarzneimittel. Der Gesetzgeber erkennt diese Tatsache im GSAV an und formuliert in der Gesetzesbegründung des GSAV klar die zugrundeliegende gesetzliche Intention der entsprechenden Anpassungen des § 129 SGB V als ordnungspolitische Intervention: "Zur Förderung der Verordnung und Abgabe von Biosimilars werden in § 129 SGB V Regelungen zur Austauschbarkeit und zur Festlegung von Wirtschaftlichkeitszielen in den Arznei- und Heilmittelvereinbarungen nach § 84 SGB V" geschaffen."^[145] Das letztgenannte Instrumentarium wird zur Erzielung von Wirtschaftlichkeitsreserven über verbindliche Zielvereinbarungen bzw. Verordnungsanteile für Biosimilars explizit gestärkt. Demgegenüber stehen unter anderem Rabattverträge als eigenständiges Instrument zur Steuerung wirtschaftlicher Verordnungsweise, wobei rabattierte Referenzarzneimittel kassenbezogen das faktische Netto-Preisniveau der vergleichbaren rabattierten Biosimilars Stand heute ebenfalls regelhaft nicht erreichen.

Das SGB V kennt folgerichtig mehrere Instrumente, die die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelverordnung gewährleisten sollen. Nach dem Willen des Gesetzgebers sind hier vor allem die Steuerungsmaßnahmen auf Basis von Zielvereinbarungen zu nennen, die die regionalen Verhandlungspartner in Arzneimittelvereinbarungen nach § 84 Abs. 1 SGB V auf Basis von Rahmenvorgaben implementieren und in Prüflogiken gemäß den jeweiligen Prüfvereinbarungen übersetzen. So können z.B. KV-spezifisch Wirtschaftlichkeitsziele für die Verordnung, die prüfbefreiend wirken, sehr wohl auch unabhängig von Rabattvertragsverordnungen erfüllt werden. Hinzu kommt, dass nicht jede Krankenkasse vermeintlich die gleichen Möglichkeiten hat, erfolgreich Rabattverträge abzuschließen oder Open-house-Verträge aufzusetzen. So haben große Krankenkassen aufgrund ihrer Marktpräsenz gegebenenfalls einen Wettbewerbsvorteil, weil sie tendenziell eher Rabattvertragspartner für ihre Ausschreibungen gewinnen. Für die Krankenkassen mit den schlechteren Möglichkeiten zum Abschluss von Rabattverträgen bieten dann ggf. andere

Instrumentarien eine Möglichkeit, ebenfalls Wirtschaftlichkeitsreserven erschließen zu können. Der G-BA ist als oberstes Beschlussgremium der GKV dem Gesamtsystem verpflichtet und nicht nur den „starken“ Krankenkassen, die die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelverordnungsweise durch ihre Marktmacht auch alleine durchsetzen können.

In der nahezu ausschließlichen Betrachtung der Preisgünstigkeit über die Determinante "Rabattvertrag nach § 130a Abs. 8 SGB V" wird insofern nicht nur der gesetzgeberische Wille konterkariert, sondern auch das bestehende funktionierende System zur Steuerung wirtschaftlicher Verordnung unnötig und auf Kassenebene unter Umständen auch wettbewerbsverzerrend eingegrenzt. Die Umsetzung des sozialrechtlichen Wirtschaftlichkeitsgebots erlaubt bewusst verschiedene Ansatzpunkte und soll im Hinblick auf die sich kontinuierlich ändernden Herausforderungen im Marktumfeld sicherstellen, ein adäquates und breites Instrumentarium zur Verfügung zu haben, um dadurch auch seitens der Selbstverwaltung stets angemessen reagieren zu können.

Der G-BA Beschluss vom 11.02.2020 lässt den Begriff der "vorrangigen" Berücksichtigung von Rabattverträgen für die Definition der Preisgünstigkeit und die ggf. weiteren heranzuziehenden Kriterien schlussendlich offen. Wir halten eine dahingehend pauschalierende und einseitige Übersetzung des Kriteriums Preisgünstigkeit bzw. Wirtschaftlichkeit für nicht zielführend und fordern an dieser Stelle ganz konkret eine Umsetzung des klar formulierten gesetzgeberischen Willens.

Ipsen

Wir befürworten die Definition von preisgünstigen Arzneimitteln. Arzneimittel mit einem Rabattvertrag nach § 130a Absatz 8 SGB V sollten immer bevorzugt werden. Allerdings ist hier zu beachten, dass dieser Satz nicht im Gegensatz zu Satz 1 steht. Eine zweijährige Änderung des Arzneimittels aufgrund wechselnder Rabattvertragspartner sollte nicht möglich sein.

MEDICE

Die ausschließliche Definition der Wirtschaftlichkeit über einen Rabattvertrag findet sich bei allen dargestellten Positionen und ist aus unserer Sicht kritisch.

Die Produktion von Biosimilars ist technisch anspruchsvoll und fehleranfällig. Die Wiederbeschaffungszeiten sind lang. Es kommt hier in besonderem Maße auf Qualität und nicht nur auf eine vordergründige Kosteneinsparung an.

Wenn man sich die Rabattverträge wirkstoffbezogen anschaut, stellt man fest, dass sich die Zuschläge oftmals auf wenige Firmen(-Konglomerate) konzentrieren. Bei den Biosimilars ist die Anzahl der beteiligten Firmen ohnehin schon begrenzt, da die Hürden bzw. die Kosten für einen Markteintritt deutlich höher sind als bei generischen Wirkstoffen. Die begrenzte Anbieterzahl kann zu einer höheren Anfälligkeit für Lieferengpässe führen, das gilt insbesondere für versorgungsrelevante Wirkstoffe.

Erweiterte Vorgaben für den Arzt zur Einstellung und Umstellung ausschließlich anhand von Rabattverträgen erhöhen den Druck auf die Anbieter, Rabattverträge abzuschließen. Dadurch steigt der Kostendruck, Marktaustritte werden wahrscheinlicher und würden zu einer zunehmenden Verknappung führen. Das Ziel der Biosimilars und der durch sie erzielbaren Preisreduktion wird dadurch konterkariert.

Deswegen bitten wir Sie, Rabattverträge nicht als einziges Kriterium für Wirtschaftlichkeit festzulegen.

Auch die zukünftige Biosimilarentwicklung wird durch derartige Einschnitte gehemmt, da sie für die Unternehmen bei gleichbleibend hohen Hürden weniger lukrativ und dadurch unattraktiver wird. Das wiederum wäre letztlich ein Nachteil für die Kostenträger.

Mundipharm

Die vorgeschlagene Definition einer „vorrangig geltenden Preisgünstigkeit“ für alle biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel, die an einer Rabattvertragsvereinbarung nach §130 a Abs. 8 SGB V teilnehmen, ist unscharf und führt in der Praxis zu weiteren interregionalen Verwerfungen.

So lässt die Formulierung „vorrangig“ zu, dass es weitere „nachrangige“ Kriterien geben kann, die ggf. in im Rahmen von regionalen Arzneimittelvereinbarungen föderal divers ergänzt und ausgelegt werden. Damit wird ein durch das GSAV erkannter Schwachpunkt in der bisherigen Arzneimittelsteuerung zu Gunsten von Steuerung von Arzneivereinbarungs-Vorgaben in Form von Quoten in biosimilaren Märkten verstärkt. Eine regionalisierte Begriffsfassung „wirtschaftlicher Verordnungsauswahl“ auf Basis nachrangiger Kriterien stabilisiert das oft kritisierte Gefälle von Verordnungsquoten zwischen den Regionen, sondern kann diese ggf. sogar noch verschärfen.

Weitere Unschärfe wird durch die ausschließliche Bezugnahme auf den §130a Abs. 8 SGB V verursacht. Damit werden explizit jene biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel nicht hinsichtlich eines Wirtschaftlichkeitsbegriffs geregelt, die parenteral in der Onkologie angewendet werden und nach §130 a Abs. 8a SGB V in Rabattverträgen auf Landesebene von den Krankenkassen gemeinsam und einheitlich geschlossen werden sollen bzw. können.

Darüber hinaus zu konstatieren ist, dass die ausschließliche Bezugnahme auf Rabattverträge gem. § 130 a Abs. 8 SGB V alle selektivvertraglichen Konstrukte nach § 140 a SGB V oder nach § 84 Abs. 1 S. 5 SGB, die zwischen Kostenträgern, Leistungserbringern bzw. deren Verbänden oder auch mit den Kassenärztlichen Vereinigungen unterläuft bzw. aushöhlt. Dies ist speziell im Hinblick auf die gesetzliche Mandatierung des G-BA zur Biosimilar-Förderung ein wesentlicher Kritikpunkt.

Eben diese Vertragswerke und sämtliche Engagements aller Beteiligten, diese Verträge in praxi umzusetzen, haben sehr effektiv auf eine evaluierte Versorgung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln generell unter verstärkter Berücksichtigung von Biosimilars beigetragen. So wurden und werden noch die erforderliche Akzeptanz sowohl von Verordnern als auch von Patienten für den erfolgreichen Biosimilareinsatz maßgeblich erzeugt und gesichert.

Schlussendlich steht die beabsichtigte Interpretation der Wirtschaftlichkeit aller rabattvertragsgeregelten biotechnologisch hergestellten Arzneimittel dem gesetzlichen Auftrag des GSAV, dezidiert Biosimilars zu fördern, konträr gegenüber.

Da auch nicht mehr patentgeschützte Referenzpräparate den genannten Verträgen aufgrund geltender vergaberechtlicher Vorschriften beitreten können, wird für Biosimilar-Anbieter eine Markteintritts- wie auch Marktdurchdringungsbarriere geschaffen, die Hersteller von Originatorpräparaten zur Erhaltung oder zum Ausbau von Marktanteilen ehemals patentgeschützter Arzneimittel nutzen können.

Ebenso konträr gegenüber steht die vorgeschlagene Regelung etwa der Vorschrift nach § 84 (1) S.2 SGB V, in der dezidiert „Verordnungsanteile für Generika und im Wesentlichen gleiche biologische Arzneimittel (Biosimilars)“ durch die bereits erwähnten regionalen Arzneimittelvereinbarungen gefördert werden sollen.

Umgekehrt betrachtet, verlieren neu zu etablierende Biosimilars perspektivisch jeglichen Anreiz, durch deutliche Listenpreis-Abschläge im Wettbewerb zum Originatorpräparat Einsparpotentiale zu eröffnen.

Die Wirtschaftlichkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln vorrangig über eine Beteiligung an Rabattverträgen nach § 130 a Abs. SGB V definieren zu wollen, verkennt die Verschiedenheiten von Generika- und Biosimilar-Wettbewerb, führt zu weiteren interregionalen Unterschieden und unterminiert den expliziten GSAV-Auftrag zur Erhöhung

von Biosimilar-Versorgungsanteilen und faktischen Einsparungen. Etablierte alternative Vertragskonstrukte werden ausgehöhlt statt sie zu stärken.

Biosimilars haben in der Vergangenheit bereits durch hohe Listenpreis-Abschläge gegenüber dem Original Wirtschaftlichkeitspotentiale eröffnet, von denen alle Kassenunternehmen unabhängig von ihrer jeweiligen Marktposition in gleicher Höhe profitiert haben. Die avisierte Regelung würde daher nicht nur den nachhaltigen Wettbewerb der Biosimilar-Anbieter konterkarieren, sondern auch den Kassenwettbewerb perspektivisch beeinflussen.

Darüber hinaus konterkarieren die vorgeschlagenen Regelungen insbesondere in der Definition der Wirtschaftlichkeit die Intention des Gesetzgebers, ausdrücklich die Versorgung mit Biosimilars zu stärken und deren Wettbewerbskraft gegenüber den Originatoren zu fördern.

Mylan

Die hier vorgeschlagene Formulierung des § 40a Abs.2 verstößt gegen das allgemeine Wirtschaftlichkeitsgebot und konterkariert in diesem Zusammenhang auch die Regelung des § 84 Abs.1. SGB V.

Die vertragsärztliche Versorgung ist nach allgemeiner Rechtsauffassung wirtschaftlich, wenn der Vertragsarzt die – notwendigen, ausreichenden und zweckmäßigen – Leistungen mit einem möglichst geringen Aufwand an Kosten erbringt. Als Kosten werden hierbei die der Krankenkasse entstehenden Ausgaben verstanden. Stehen dem Arzt bei einer bestimmten Indikation für eine als notwendig erkannte Therapie mehrere gleich wirksame und dem Patienten zuträgliche Alternativen zur Verfügung, soll der Vertragsarzt die kostengünstigste Möglichkeit wählen. Diese Kosten spiegeln sich in aller erste Linie im Apothekenverkaufspreis wider.

Der vorliegende Formulierungsvorschlag für den § 40a Abs. 2 berücksichtigt aber als vorrangiges Auswahlkriterium für ein preisgünstiges Arzneimittel nur Rabattverträge nach §130a Abs. 8 SGB V. Die Apothekenverkaufspreise der zur Auswahl stehenden Arzneimittel wären danach von untergeordneter Bedeutung.

Natürlich können die Kosten für die GKV letztlich auch durch Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V verändert werden. Dies kann jedoch nur dann zu einer Veränderung der Kostenverhältnisse und damit der Wirtschaftlichkeitseinschätzung führen, wenn hierdurch am Ende bei rabattierten Arzneimitteln geringere Kosten entstehen als bei Arzneimitteln, für die kein Rabattvertrag besteht.

So kann z.B. zwischen zwei Arzneimitteln, die zur selben Wirkstoffgruppe gehören, vor Anwendbarkeit eines Rabattvertrages ein Preisabstand von 50% vorhanden sein. Wenn nun das preishöhere Arzneimittel an einem Rabattvertrag teilnimmt, der einen Rabatt in Höhe von 10% vorsieht, verursacht das nicht rabattierte Arzneimittel immer noch geringere Kosten als das rabattierte Arzneimittel und ist damit wirtschaftlicher.

Günstigere Apothekenverkaufspreise sind daher ungeachtet der Rabattverträge nach wie vor das wesentliche Wettbewerbsmerkmal der Biosimilars und Ausdruck der höheren Wirtschaftlichkeit gegenüber den Referenzarzneimitteln. Daher sollte der Apothekenverkaufspreis als Auswahlkriterium für ein preisgünstiges Arzneimittel Vorrang gegenüber einem Rabattvertrag nach § 130a Abs.8 SGB V haben.

Im Übrigen wird die Auffälligkeit im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung über die Bruttoverordnungs-kosten der Ärztinnen und Ärzte festgestellt.

Rabattverträge dagegen werden erst zum Abschluss einer Prüfung bei der Festsetzung des unwirtschaftlichen Mehraufwandes berücksichtigt.

Auch deshalb ist der Apothekenverkaufspreis das bessere Orientierungskriterium für die Ärztinnen und Ärzte, um eine Wirtschaftlichkeitsprüfung zu verhindern.

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 15. August 2019 [57] hat der Gesetzgeber zudem in § 84 Abs. 1 Satz 2 Ziff. 2 SGB V eine neue Regelung zur Konkretisierung der Wirtschaftlichkeitsziele bzgl. der im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel in den Gesetzestext eingefügt.

Der neu formulierte § 84 Abs. 1 lautet nunmehr wie folgt:

„(1) Die Landesverbände der Krankenkassen und die Ersatzkassen gemeinsam und einheitlich und die Kassenärztliche Vereinigung treffen zur Sicherstellung der vertragsärztlichen Versorgung mit Leistungen nach § 31 bis zum 30. November für das jeweils folgende Kalenderjahr eine Arzneimittelvereinbarung. Die Vereinbarung umfasst

- 1. ein Ausgabenvolumen für die insgesamt von den Vertragsärzten nach § 31 veranlassten Leistungen,*
- 2. Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitsziele und konkrete, auf die Umsetzung dieser Ziele ausgerichtete Maßnahmen, insbesondere Verordnungsanteile für Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen im jeweiligen Anwendungsgebiet, Verordnungsanteile für Generika und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, ...“*

Mit dieser Verpflichtung der regionalen Vertragspartner zur Vereinbarung von Biosimilarquoten beabsichtigt der Gesetzgeber eine Förderung der Verordnung von Biosimilars [58], weil diese in der Regel wirtschaftlicher sind als die Originalpräparate [59]. Auf diese Weise würde einerseits dem Willen des Gesetzgebers entsprochen, die Verordnung von Biosimilars zu fördern, andererseits würde eine solche Regelung mit den schon in vielen Zielvereinbarungen der regionalen Vertragspartner gut etablierten Biosimilarquoten harmonisieren.

Es wird daher vorgeschlagen, im Text des § 40a Abs. 2 die Parameter Apothekenverkaufspreis, Vereinbarung nach § 84 Abs. 1 Satz 2 Ziff. 2 SGB V und Vereinbarungen nach § 130a Abs. 8 SGB V als Grundlage für die Entscheidung zu benennen, ob es sich um ein preisgünstiges biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel handelt.

Progenerika

Der ärztlich vorgenommene Austausch eines Original-/Referenzarzneimittel zu einem biosimilaren Wirkstoff stärkt die wirtschaftliche Verordnungsweise der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Die Produkte unterscheiden sich dabei nicht in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit und unterliegen denselben Qualitätskriterien, die seitens der europäischen Zulassungsbehörden eingehend überprüft wurden. Insofern begrüßt Pro Generika das explizite Ziel des GSAV, nämlich der *“Förderung der Verordnung und Abgabe von Biosimilars“* [145]. Der Gesetzgeber führt als Hintergrund dieser intendierten Förderung von Biosimilars aus, dass *„die Verordnung von Generika und im Wesentlichen gleichen biologischen Arzneimitteln (Biosimilars) statt eines Originalpräparates [...] in der Regel wirtschaftlicher als die Verordnung des Originalpräparates“* ist [145].

Die geplante Formulierung des Absatz 2 konterkariert diese gesetzliche Intention allerdings, da die Wirtschaftlichkeit abweichend von der Gesetzesbegründung im Wesentlichen mit dem Bestehen eines Rabattvertrages nach § 130a (8) SGB V gleichgesetzt wird. Statt wie vom Gesetzgeber vorgesehen, würden mit dieser Definition nicht Biosimilars gefördert, sondern

57 Bundesgesetzblatt 2019 Teil I, S.1202 ff.
58 Bundestagsdrucksache 19/8753, S.34
59 Bundestagsdrucksache 19/8753, S.62

vorrangig Rabattverträge. Der Markt mit Biologika ist allerdings bereits jetzt mit einer ausgesprochen hohen Durchdringungsrate von Rabattverträgen versehen. Auch Erstanbieter haben in bedeutsamen Umfang Rabattverträge abgeschlossen, so dass mit der vorgesehenen Regelung kein Anreiz zur Umstellung auf ein Biosimilar geschaffen werden würde.

Sämtliche weitere Regelungen der AM-RL zum Austausch dieser Arzneimittel würden mit der bestehenden Formulierung des Absatz 2 daher praktisch ins Leere laufen. Mit der in der „Position B“ ausdrücklich vorgesehenen (Rück-)Umstellung auf das Referenzarzneimittel würden die in § 84 (1) SGB V verpflichtend in sämtlichen KVen zu vereinbarenden Verordnungsanteile für Biosimilars ebenfalls konterkariert.

Um Einklang mit der GSAV-Gesetzesbegründung wie auch mit den Regelungen des § 84 (1) SGB V herzustellen, sollte anstelle des Absatzes 2 die Zielsetzung formuliert werden, Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelverordnung durch die Umstellung von Referenzarzneimitteln auf preisgünstige Biosimilars herzustellen.

Teva

Den tragenden Gründen zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln ist zu entnehmen, dass die Teilnehmer des Unterausschusses für Arzneimittel einvernehmlich festhalten, dass Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 eine wirtschaftliche Arzneimitteltherapie für die jeweilige Krankenkasse herstellen. Die bereits bestehende hohe Durchdringungsrate von Rabattverträgen bei biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln zeigt, dass Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 eine relevante Rolle in der Versorgung mit biologischen Arzneimitteln haben. Die Raattvertragsabdeckung liegt beispielsweise bei Adalimumab bei 50.457.496 Versicherten (Bio-Original) bzw. 72.740.592 (Biosimilar⁶⁰) [61]. Teva begrüßt die Klarstellung des G-BA zur Wirtschaftlichkeit von Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8.

Dementsprechend sollte angeregt werden Deutschlandweit einheitlich in den Arzneimittelvereinbarungen der Kassenärztlichen Vereinigungen, die Wirtschaftlichkeit von Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 auch für Altoriginale anzuerkennen.

vfa

Der Begriff „preisgünstig“ sollte durchgängig durch „wirtschaftlich“ ersetzt werden. Außerdem muss für die Fälle der parenteralen Zubereitungen in der Onkologie noch § 130a Abs. 8a SGB V ergänzt werden.

Bewertung:

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

Ein Teil der Stellungnehmenden geht davon aus, dass eine vorrangige Verordnung von Arzneimitteln, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse des Versicherten besteht (Rabatt-Arzneimittel), dazu führe, dass es zu häufigen Umstellungen komme, da die entsprechenden Verträge, sog. Rabattverträge, nur für einen

⁶⁰ Hier beispielhaft das Biosimilar Amgevita gewählt.

⁶¹ <https://www.deutschesarztportal.de/arzneimittel/aktuelle-rabattvertraege/> Zugriff am 18.03.2020

bestimmten Zeitraum geschlossen würden. Dies führe dazu, dass häufig eine erneute zeitaufwändige Aufklärung und Schulung erforderlich werde. Es werden auch Adhärenzprobleme, das Auftreten von Nocebo-Effekten und eine Störung des Arzt-Patienten-Verhältnis befürchtet. Es werden auch dahingehend Bedenken geäußert, dass es zu einer Marktkonzentration komme, die den Wettbewerb einschränken und das Auftreten von Lieferengpässen erleichtern könne, und die Herstellung sich ins (außereuropäische) Ausland verlagere.

Dem ist zu entgegnen, dass auch bei der vorrangigen Verordnung von Rabatt-Arzneimitteln nicht von einem permanenten Wechsel zwischen verschiedenen Arzneimitteln auszugehen ist, da die entsprechenden Verträge nach § 130a Absatz 8 SGB V für eine Dauer von zwei Jahren geschlossen werden sollen. In den Vereinbarungen ist zudem die Vielfalt der Anbieter und die Sicherstellung einer bedarfsgerechten Versorgung der Versicherten zu berücksichtigen, weshalb der Gefahr einer Marktkonzentration über die Vorgaben des § 130a Absatz 8 SGB V bereits begegnet werden soll. 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 Unternehmern ab.

Zur Aufklärung und Schulung der Patienten siehe Bewertung der Einwände zum 3. Absatz.

Zudem wird eingewendet, dass durch die vorrangige Verordnung von Rabatt-Arzneimitteln nicht das Ziel des GSAV [145], eine Förderung der Verordnung von Biosimilars, erreicht werde. Dem Einwand kann nicht gefolgt werden. Mit Umsetzung des GSAV sollen Kostenersparungen im Bereich der Biologika erreicht werden; auch die Verordnung und Abgabe von Biosimilars soll gefördert werden. Hieraus kann aber nicht das Ziel der Förderung von Biosimilar-Herstellern und deren Umsätzen hergeleitet werden. Der gesetzgeberische Wille besteht darin, die Verordnung preisgünstigerer Arzneimittel zu fördern, um generell bei Biologikaverordnungen Kosten zu sparen. Aus Sicht des G-BA dient die vorrangige Verordnung von Rabatt-Arzneimitteln diesem Ziel, in Analogie zu der Regelung in § 129 Absatz 1 Satz 3 für alle weiteren Arzneimittel.

Es wird eingewendet, dass durch die Verpflichtung zur vorrangigen Verordnung von Rabatt-Arzneimitteln die Therapiefreiheit der Ärzte eingeschränkt werde. Die ärztliche Arzneimittelauswahl erfolge nicht partizipativ mit dem Patienten, sondern anhand von Vertragsentscheidungen von Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern.

Dem ist zu erwidern, dass eine Einbindung der Patienten im Rahmen der Vorgaben des SGB V - insbesondere des Wirtschaftlichkeitsgebots nach § 12 SGB V - und den Vorgaben der AM-RL möglich ist. Ebenso kann entsprechend § 40a Absatz 5 in Einzelfällen von Umstellungen abgesehen werden.

Die vorrangige Verordnung von Rabatt-Arzneimitteln führt aus Sicht der Stellungnehmenden nicht zur Senkung von Listenpreisen. Ob ein Rabattvertrag vorliege, hänge von der Krankenkasse ab und die Inhalte der Verträge seien vertraulich. Der G-BA habe jedoch abstrakt-generelle Entscheidungen zu treffen, die dem Gleichbehandlungsgrundsatz und dem Willkürverbot standhalten müssten. Er könne daher nicht ein Kriterium, das er nicht beeinflussen kann, zu einem zentralen Inhalt eines Beschlusses machen. Zudem unterlägen Rabattverträge der Vertraulichkeit und seien daher für den G-BA wie auch für Arzt und Patient intransparent. Daher könne die Wirksamkeit von Rabattverträgen auch nicht überprüft oder vergleichend dargestellt werden. Die geplante Regelung verstoße gegen das Wirtschaftlichkeitsgebot, da der Apothekenverkaufspreis (AVP) das Wesentlichkeitsmerkmal für die Wirtschaftlichkeit sei.

Dem ist entgegenzuhalten, dass der G-BA zwar nicht in die Rabattvertragsverhandlungen eingebunden ist und keine Kenntnisse über die verhandelten Vertragsbedingungen hat, die Vorgaben des § 130 Abs. 8 SGB V jedoch einen Bestandteil der gesetzlichen Vorgaben für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung darstellen und vom G-BA in seinen Richtlinien berücksichtigt werden können. Rabattverträge sind neben einer wirtschaftlichen

Verordnungsweise durch Vertragsärztinnen und -ärzte auf Basis des Apothekenverkaufspreises ein eigenständiges Element zur Schöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven auf Produktebene. 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. Der G-BA überträgt insofern den bereits in § 129 Absatz 1 Satz 3 SGB V geregelten Vorrang von Rabattverträgen auf die wirtschaftliche Verordnungsweise von Biologika.

Es wird in den Stellungnahmen darauf hingewiesen, dass neben den Rabattverträgen eine Vielzahl weiterer Instrumente zur Versorgungssteuerung, wie Festbetragsgruppenbildung, die frühe Nutzenbewertung, Vereinbarung von Verordnungsanteilen für Biosimilars nach § 84 Abs. 1 SGB V und die Einzelprüfung des Arztes, existieren. Es wird betont, dass durch das GSAV die Gültigkeit von § 84 Abs. 1 SGB V auf Biologika erweitert worden sei. Es wird auch die Frage gestellt, wie nachrangige Regelungsinstrumente im Vergleich zu den vorrangigen Rabattverträgen zu bewerten seien. Ein Stellungnehmer empfindet die Formulierung von Abs. 2 insgesamt unscharf. Das Verhältnis der Regelungsinstrumente zueinander sowie die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V liegen nicht im Regelungsbereich des G-BA. Die Möglichkeit der Festbetragsgruppenbildung mit dem Ziel Erstattungshöchstgrenzen festzulegen ist unabhängig von den Vorgaben zum Austausch von Biologika und von dieser in seinen Rechtswirkungen abzugrenzen. Zutreffend ist, dass in der Arzneimittelversorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung generell verschiedene Instrumente zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots auf verschiedenen Ebenen ineinandergreifen und auf diese Weise insgesamt zur Realisierung von Wirtschaftlichkeitsreserven beitragen. Diese Möglichkeiten verbieten jedoch nicht die Umsetzung über die jeweiligen von Gesetzes wegen vorgesehenen Instrumente zur Versorgungssteuerung.

Ein Stellungnehmer regt an, dass statt „preisgünstig“ „wirtschaftlich“ verwendet werden solle, ein anderer schlägt vor das Wort „vorrangig“ durch „unter anderem“ zu ersetzen. Den Einwänden wird nicht gefolgt. Nach §40a (neu) ist eine wirtschaftliche Verordnung durch die Verordnung preisgünstiger Arzneimittel sicherzustellen. Insofern ist auch in Abs. 2 das Wort preisgünstig zutreffend. An der Formulierung „gelten vorrangig solche Arzneimittel“ wird vor dem Hintergrund der obenstehenden Ausführungen festgehalten.

Ein Stellungnehmer sieht keine Notwendigkeit für die Aufnahme von Absatz 2 in § 40a, da für Biologika grundsätzlich die gleichen Vorgaben gelten würden wie für alle Arzneimittel. Dem Einwand kann insoweit zugestimmt, dass Biologika grundsätzlich den gleichen arzneimittel- und sozialrechtlichen Vorgaben unterliegen wie die übrigen Arzneimittel. Mit dem GSAV hat der Gesetzgeber jedoch klargestellt, dass die Austauschbarkeit von Biologika durch den G-BA zu regeln ist und insofern erfolgt in § 129 SGB V eine Unterscheidung zwischen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln und allen weiteren Arzneimitteln. Vor diesem Hintergrund hält der G-BA an Absatz 2 fest.

In den Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass für Verordnungen von parenteralen Zubereitungen in der Onkologie § 130a Absatz 8a SGB V einschlägig ist und in Absatz 2 zu ergänzen sei. Diesem Einwand wird gefolgt, da auch für in Apotheken hergestellte parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patienten von Landesverbänden der Krankenkassen und der Ersatzkassen mit pharmazeutischen Unternehmen Rabatte für die jeweils verwendeten Fertigarzneimittel vereinbart werden können. In Absatz 2 wird daher die Angabe „Absatz 8“ ersetzt durch „Absätze 8 und 8a“.

3. Einwände zu § 40a Absatz 3

3.1 Unterstützung von Position A

AbbVie

Die zwingende Voraussetzung für eine Verordnung von im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln ist, dass das verordnete Arzneimittel über eine Zulassung für die jeweilige Indikation verfügt, in welcher der Einsatz erfolgen soll. Dies muss sowohl für die Einstellung als auch für die Umstellung auf ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel gegeben sein.

Das Vertrauen zwischen Patienten und Ärzten ist elementar für den Therapieerfolg: die Arzt-Patienten-Beziehung ist für die Erzielung einer optimalen Patientenversorgung und optimaler Ergebnisse von grundlegender Bedeutung. Durch sie wird eine negative gesundheitliche Wirkung durch die Verabreichung eines neuen Therapeutikums vermieden (Vermeidung des sog. Nocebo-Effektes) [62,63,64,65]. Daher muss der Arzt in jedem Fall den Patienten transparent und umfassend über die nicht-medizinischen Gründe der Umstellung informieren [1]. Der Entschluss zur Umstellung muss im Einvernehmen mit dem Patienten erfolgen.

Bei biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln, die von den Patienten selbst injiziert werden, gilt zudem, dass oft unterschiedliche Injektionssysteme zum Einsatz kommen. Potentielle Unterschiede bei den Applikationsformen können neben der Handhabung auch Bestandteile des Applikators, wie z.B. Latex, darstellen. Zudem variieren etwa Zusatzstoffe (wie Citrat) oder Injektionsvolumina, die im individuellen Behandlungsfall des Patienten merklich, relevant und insbesondere ohne adäquate Aufklärung den Therapieerfolg beeinflussen können.

Insofern ist es folgerichtig, dass vor einer Umstellung die Unterrichtung und Demonstration der Handhabung des neuen Applikators durch den Arzt oder medizinisches Fachpersonal zwingend notwendig und zu dokumentieren ist.

AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich für Position A aus und schlägt folgende Ergänzung vor: nach dem Wort „Fachpersonal“ sollten folgende Worte eingefügt werden: „oder vom pharmazeutischen Fachpersonal bei der Abgabe des Arzneimittels in der Apotheke im Rahmen der pharmazeutischen Beratung“.

Dass Patienten bei einer Umstellung genau informiert und beraten werden, ist essenziell, um Nocebo-Effekten vorzubeugen. Zudem kann durch eine partizipative Entscheidungsfindung die Therapieadhärenz gefördert werden. Auch wenn die Hinweise im § 40a AM-RL für die ärztlich initiierte und betreute Umstellung der Patienten auf Biosimilars vorgesehen sind, sollte bereits hier auch das pharmazeutische Personal einbezogen werden, um Synergieeffekte zu nutzen und Patienten auf die geplante automatische Substitution vorzubereiten sowie Apotheker bereits jetzt in die Praxis der Umstellung miteinzubeziehen.

AMGEN

Amgen verweist hier auf die Position der AkdÄ [30]: *„Nach Auffassung der AkdÄ ist die ausführliche Patienteninformation und -beratung durch den Arzt wesentliche Voraussetzung*

62 BOONE N. ET AL. 2017. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74, 655–661.

63 EBBERS H. ET AL. 2019. Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? *Drug Discovery Today*, 24, 1963-1967.

64 FLEISCHMANN R. ET AL. 2020. Nonmedical Switching From Originators to Biosimilars: Does the Nocebo Effect Explain Treatment Failures and Adverse Events in Rheumatology and Gastroenterology? *Rheumatology and Therapy*, 7, 35-64.

65 SCHMITZ ET AL. 2018. Switching from infliximab innovator to biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47, 356-363.

für die Verordnung bzw. den Einsatz von Biosimilars. Andernfalls könnten sachlich unbegründete Ängste zur Verminderung der Adhärenz führen und den therapeutischen Erfolg bei den Patienten gefährden.“

BIO Deutschland

Obwohl hier ebenfalls die Patientensicherheit nicht umfänglich beachtet worden ist, ist bei den Voraussetzungen für die Umstellung ebenfalls Position A zu folgen.

Biogen

Ziel einer Umstellung auf ein Biosimilar ist es, den Patienten adhärent auf der Therapie zu halten und dem „Nocebo-Effekt“ erfolgreich vorzubeugen. Dies ist nur mit einer intensiven Information des Patienten über die Umstellungsentscheidung zu erzielen. Die Formulierung in Absatz 3 (Position A) kann hier unterstützt werden.

Diese Position wird ebenfalls von verschiedenen Institutionen und Fachexperten mitgetragen. So finden sich auf der vom IQWiG betriebenen Webseite „gesundheitsinformation.de“ entsprechende, für Patienten verständlich aufbereitete, Informationen zu „Biologika und Biosimilars“. Konkret wird dort folgende Aussage getroffen: *„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.“* [66]

Auch im Biosimilars-Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist ein dementsprechender Hinweis zu finden: *„Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung mit Biologika ist die ausführliche Patienteninformation und -beratung. Dies gilt für Biosimilars ebenso wie für ihre Referenzarzneimittel.“* [67]

Weiterhin wurde von der Europäischen Kommission eine Patienteninformation zu Biosimilars veröffentlicht. Auch hier wird explizit auf die Notwendigkeit einer adäquaten Information des Patienten hingewiesen: *„Als Patient, der mit biologischen Arzneimitteln behandelt werden soll, müssen Sie vollständig darüber informiert sein, was Sie erwarten können, wenn Sie eine Behandlung mit einem biologischen Arzneimittel beginnen oder wenn Sie von einem biologischen Arzneimittel zu einem anderen, das ein Biosimilar sein kann, wechseln.“* [68]

Eine in 2014 von Hoffmann et al. veröffentlichte Studie kommt zu dem Schluss, dass eine partizipative Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient zwingend notwendig ist, um eine adäquate Therapieadhärenz und -persistenz zu ermöglichen. Auch Patientenpräferenzen und deren Lebensumstände müssen in eine Entscheidung einbezogen werden [69].

Die hier genannten Quellen verdeutlichen, dass die Umstellung auf Biosimilars einer ausführlichen Information und Einbeziehung des Patienten in die ärztliche Entscheidung bedarf. Nur durch die so geschaffene Adhärenz kann das wirtschaftliche Potenzial von Umstellungen auf Biosimilars ausgeschöpft werden. Eine Nichtbeachtung dieser Punkte, wie in Positionen B1+B2, ist hier nicht zielführend und wird abgelehnt.

BPI

Position A ist unter Beachtung der medizinischen Sicherheit und des Patientenwohls zu bevorzugen.

66 gesundheitsinformation.de (IQWiG) (2018): Biologika und Biosimilars [Zugriff: 10.03.2020]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/biologika-und-biosimilars.3155.de.html>

67 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2017): Leitfaden Biosimilars [Zugriff 10.03.2020]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars.pdf>

68 Europäische Kommission (EC) (2016): Was ich wissen sollte über Biosimilars – Information für Patienten <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643/attachments/1/translations/de/renditions/native>

69 Hoffmann et al. (2014): The Connection Between Evidence-Based Medicine and Shared Decision Making. JAMA. 2014;312(13):1295–1296.

DGVS:

Im Rahmen der mündlichen Anhörung weist die DGVS darauf hin, dass die Aufklärung auch durch ärztliches Assistenzpersonal erfolgen kann.

Fresenius

Es soll an dieser Stelle nochmals mit Nachdruck auf die für eine Umstellung auf ein Biosimilar unverzichtbare, detaillierte Aufklärung des Patienten durch den Arzt, wie in Absatz 3 (Position A) formuliert, eingegangen werden. Basierend auf der aktuellen Literaturlage zeigt sich, dass sich Biosimilars in RCT auch nach einem Switch als dem Original gleichwertig darstellen, sich dies zum Teil in „Real life“ Studien aber anders darstellt [70]. Als mögliche Erklärung dieses Unterschiedes wird der Nocebo Effekt angenommen. Diese Interpretation der Ergebnisse wird durch den Vergleich der BIO-SWITCH und der BIO-SPAN Studie unterstützt. Es zeigte sich nämlich, dass eine verbesserte Patientenkommunikation in der BIO-SPAN Studie eine geringere Abbruchrate (56/100 Patientenjahre vs. 16/100 Patientenjahre) zur Folge hatte [70]. Ein weiterer Faktor, welcher ein umfangreiches Aufklärungsgespräch erforderlich macht, sind die möglichen Unterschiede in den Hilfsstoffen zwischen Original und Biosimilar (z.B. Kein Puffer in Humira jedoch Acetat in Amgevita [71,72]) und den Biosimilaren untereinander (Acetat in Amgevita und Citrat in Hyrimoz [72,73]). Auch kann das zu injizierende Volumen (Humira 0,4ml für 40mg Idacio 0,8 ml für 40mg [71,74]) und/oder die Dicke der Nadel (Pen Amgevita 27 G, Idacio Pen 29G [72,74]) unterschiedlich sein. Alle diese Faktoren können zu einer Veränderung der Schmerzwahrnehmung bei einer Injektion führen [75]. Sollte der Arzt bei einem Aufklärungsgespräch nicht auf diese Punkte eingehen und diese mit dem Patienten besprechen ergibt sich eine erhöhte Gefahr eines Nocebo-Effektes und einer geringen Adhärenz. Zudem sei darauf hingewiesen, dass die Handhabung der Applikationshilfen unterschiedlich zwischen dem Original und den Biosimilars und den Biosimilars untereinander ist, so dass sich auch hier bei jedem Switch ein Trainingsbedarf beim Patienten abzeichnet. Zu guter Letzt darf man nicht unberücksichtigt lassen, dass auch verschiedene Materialien zum Einsatz kommen, so dass z.B. nicht alle zur Zeit erhältlichen Adalimumab Biosimilars in vollkommen Latexfreien Applikationshilfen zur Verfügung stehen (Amgevita mit Naturkautschuk vs Idacio latexfrei [72,74]) und somit das Risiko einer allergischen Reaktion gegeben ist.

HEXAL

Hier sehen wir die tragenden Gründe für Position A als gerechtfertigt an, insoweit es einen möglichen „Nocebo-Effekt“ zu vermeiden gilt. Einem potentiell hohen Anteil an Therapieabbrüchen oder mangelnder Therapieadhärenz - beides dem Nocebo-Effekt zugeschrieben - kann durch ein Informationsgespräch des Arztes mit dem Patienten und einer notwendigen Demonstration der Art und Weise der Applikation entgegengewirkt werden.

Obwohl die gleiche Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität der Biosimilars mit dem Referenzprodukt in Studien nachgewiesen wird, gibt es eine wissenschaftlich unbegründete

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

71 Abbvie. Humira: Product Information: Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/humira-epar-product-information_de.pdf

72 Amgen. Amgevita: Product Information: Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_de.pdf

73 Sandoz. Hyrimoz: Product Information: Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_de.pdf

74 Fresenius Kabi. Idacio: Product Information: Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idacio-epar-product-information_de.pdf

75 Nash P, et al. Randomized Crossover Comparison of Injection Site Pain with 40 mg/0.4 or 0.8mL Formulations of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* (2016) 3:257–270

Angst des Patienten vor einem Qualitätsverlust, die im Nocebo-Effekt begründet scheint [76]. So konnte einerseits gezeigt werden, dass sowohl die mittleren Abbruchraten als auch die Abbruchraten für unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) in Open-Label-Studien höher waren als in doppelblinden Studien, was dafürspricht, dass der Nocebo-Effekt hier eine Rolle spielt [32]. Andererseits führte positives Framing (positive Kommunikationsstrategie) in einem Aufklärungsgespräch dazu, dass mehr Patienten bereit waren zu wechseln als negatives Framing.

So waren z.B. Patienten in einer positiven Framing-Gruppe 2,4-mal mehr wechselbereit. Zudem berichtete die positive Framing-Gruppe über eine signifikant höher wahrgenommene Wirksamkeit der Biosimilars [77]. Dies betont die Wichtigkeit eines positiven Informationsgesprächs, um den Nocebo-Effekt so klein wie möglich zu halten. Der Nocebo-Effekt senkt auch die Lebensqualität der Patienten und wirkt sich negativ auf die Therapie-Adhärenz aus.

Der negative Einfluss auf die Adhärenz und die daraus resultierende geringere – als vom Therapeuten erwartete – Wirksamkeit kann Ärzte dazu veranlassen, eine an sich angemessene Therapie zu ändern, was sich wiederum negativ auf die Kosteneinsparungen mittels Biosimilars auswirken kann, wenn z.B. ein re-switch auf das Referenzpräparat vorgenommen wird [78]. Ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis, sowie eine ausgewogene, wissenschaftlich fundierte Information zur Umstellung auf ein Biosimilar, verbessert die Akzeptanz von Biosimilars und minimiert das Risiko einer unangemessenen negativen Verzerrung durch den Nocebo-Effekt [79].

Gemäß dem Leitfaden für medizinische Fachkräfte - Biosimilars in der EU - der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Europäischen Kommission müssen Unternehmen, die die Marktzulassung in der EU beantragen, zur Minimierung von Risiken, für jedes neue Arzneimittel, einschließlich biologischer Arzneimittel, einen Risikomanagementplan (RMP) vorlegen. Somit werden bei allen in der EU zugelassenen Arzneimitteln gegebenenfalls neben den Anwendungsmodalitäten in den Arzneimittelinformationen zusätzliche Maßnahmen (z. B. Informationsbroschüren, Patientenpass oder Einschluss von Patienten in Register) benötigt, um spezifische Risiken handzuhaben.[80] Dies bedeutet, dass ein aufklärendes Gespräch des Arztes mit dem Patienten zwingend stattfinden muss, damit der Arzt die notwendigen Informationen zur Risikominimierung dem Patienten übergeben und erklären kann.

Auch Fachgesellschaften sehen ein aufklärendes Gespräch zwischen Arzt und Patient als zwingend notwendig an. So steht z.B. in der Neufassung der Stellungnahme der DGRh zu Biosimilars, dass die Einbindung des informierten Patienten in eine gemeinsame Entscheidung (shared decision = partizipative Entscheidungsfindung) auch die konkrete Information über das erhaltene Produkt enthalten muss und so die Pharmakovigilanz unterstützen sollte [81]. Weiter ist in den übergeordneten Prinzipien und Konsensus-Empfehlungen für Biosimilars einer internationalen Task Force ebenfalls aufgeführt, dass die Therapie auf einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient beruht und dass ein Wechsel zu oder zwischen Biosimilars nicht ohne eine Benachrichtigung des Patienten bzw. Arztes erfolgen sollte. [1]

Unter den oben genannten Voraussetzungen eines umfassenden Gespräches über die notwendigen Gründe der Umstellung und gegebenenfalls der Demonstration der Applikation,

76 Braun J; Tsiami S; Buehring B et al. Biosimilars und der Nocebo-Effekt. Z Rheumatol 2019

77 Gasteiger C; Jones ASK; Kleinstäuber M et al. The effects of message framing on patients' perceptions and willingness to change to a biosimilar in a hypothetical drug switch. Arthritis Care Res (Hoboken). Jun 24 2019

78 Benucci M; Cantini F. Non-medical switching: save today and pay tomorrow. J Med Econ, November 2019, Vol.22(11), pp.1160-1161

79 Pouillon L; Socha M; Demore B et al. The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars. Expert Rev Clin Immunol, 2018, Vol.14(9), pp.739-749

80 Europäische Arzneimittel-Agentur. Biosimilars in der EU. Leitfaden für medizinische Fachkräfte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf; Abgerufen am: 13.03.2020

81 Braun J; Lorenz HM; Müller-Ladner U et al. Neufassung der Stellungnahme der DGRh zu Biosimilars – Update 2017. Z Rheumatol, 2018, Vol.77(1),p.81-90

kann eine Umstellung gleicher Biosimilars untereinander ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Es muss in der uneingeschränkten Therapiehoheit und -verantwortung des Arztes liegen, eine derartige Umstellung aus notwendigen patientenindividuellen Gründen wann immer nötig zu veranlassen.

MEDICE

Aus Gründen der Patientensicherheit halten wir es für erforderlich, dass in Anlehnung an Position A in Absatz 3 ein Hinweis beschlossen wird, der den Arzt oder das medizinische Fachpersonal bei Umstellungen dazu verpflichtet, den Patienten für die Eigenanwendung mit der Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels vertraut zu machen.

Sofern sich die Handhabung von derjenigen des bisher eingesetzten Arzneimittels unterscheidet, wäre aus unserer Sicht sogar eine MUSS- und keine SOLLTE-Regelung anzuraten.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass jede Abweichung vom gewohnten Arzneimittel einen Fehlgebrauch oder Therapieabbruch auslösen kann, so z.B. auch unterschiedliche Injektionsvolumina.

Mundipharm

Wie bereits dargelegt, handelt es sich bei der Formulierung um eine im Kontext der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel um eine formal notwendige allerdings unter den benannten Evidenzeinschränkungen nicht hinreichende Postulierung, sofern die Umstellung von einem auf ein anderes Biosimilar hiermit angestrebt wird.

Diese Regelung [*Anm.: zusätzliche Sätze in Position A*] ist zur Vermeidung bzw. Reduktion von Nocebo-Effekten wie auch im Sinne einer transparenten Patientenversorgung absolut sinnvoll und entspricht im Übrigen der bereits geltenden Obliegenheit von Verordnern bei wirtschaftlich motivierten Umstellungen. Der Patient sollte explizit über eine wirtschaftliche Rationale der Umstellung aufgeklärt werden. Diese Aufklärung sollte auch dokumentiert werden, da ihr im Kontext der Versorgung mit den biotechnologisch hergestellten Präparaten eine noch deutlich wichtigere Bedeutung als bei Generika zukommt. Insofern ist es aus unserer Sicht sinnvoll, die Vorschrift um die Dokumentationspflicht zu ergänzen.

Auch die Instruktion zu einer ggf. veränderten Handling-Vorschrift der Applikationshilfe muss durch sachkundiges Personal erfolgen.

Mylan

§ 40a Abs. 3 Satz 1 und 2 sind eine Bekräftigung der im § 9 Abs. 1 Satz 6 der Arzneimittelrichtlinie festgelegten und allgemein akzeptierten Norm.

Des Weiteren unterstützen wir die in § 40a Abs. 3 Satz 4 und 5 dargestellte Position A:

Die ärztliche Information und Beratung ist im Rahmen der Umstellung von biologischen Arzneimitteln unbedingt erforderlich, insbesondere bei einer Umstellung aus wirtschaftlichen Gründen. Eine Umstellung aus wirtschaftlichen Gründen wird häufig in Situationen erfolgen, in denen die Symptome der Erkrankung gut kontrolliert sind. In diesen Situationen kann die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten zur Umstellung auf ein wirtschaftliches Arzneimittel nur durch eine ausführliche ärztliche Beratung hergestellt werden. Die Beratung muss hierbei insbesondere die Ängste der Patientinnen und Patienten bzgl. einer Verschlechterung ihrer Krankheitssymptome ausräumen.

Dies alles setzt eine genaue Kenntnis der Präparate, Kommunikation und Schulung jedes Patienten vor jeder Umstellung voraus und beeinflusst auch die Entscheidung, welches verfügbare Präparat eingesetzt werden kann.

Des Weiteren können schon geringe Änderungen bei der Anwendung eines Arzneimittels, auch bei vordergründig gleichen Darreichungsformen, Konsequenzen für die Kontrolle der Erkrankung haben. Diese Probleme können sowohl in einer mangelnden Akzeptanz seitens der Patientinnen und Patienten als auch in der Erkrankung selbst begründet sein. Alle diese Aspekte können nur im Rahmen eines ärztlichen Gespräches herausgearbeitet und von den Ärztinnen und Ärzten für jede Patientin und jeden Patienten individuell bewertet werden.

Zahlreiche medizinische Fachgesellschaften unterstützen daher zwar in ihren Empfehlungen zum Umgang mit Biosimilars die Umstellung von einem Referenzprodukt zu einem Biosimilar, weisen aber deutlich auf die Notwendigkeit und Bedeutung einer Aufklärung und klaren Kommunikation des Verschreibers mit seinen Patienten hin.[82 83,84]

Dem entspricht es, wenn das IQWiG aufgrund seines Auftrags nach § 139a Abs. 3 Nr. 6 SGB V zur „Bereitstellung von für alle Bürgerinnen und Bürger verständlichen allgemeinen Informationen zur Qualität und Effizienz in der Gesundheitsversorgung sowie zu Diagnostik und Therapie von Krankheiten mit erheblicher epidemiologischer Bedeutung“ eine entsprechende Patienteninformation zum Thema "Biologika und Biosimilars“ erstellt hat [85].

Auch die gemeinsam von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), der Europäischen Kommission und dem Europäischen Patientenforum (EPF) erstellte Patienteninformation zu Biosimilars sieht bei Umstellung eine Informationspflicht und intensive Einbindung der Patienten vor [86].

Auch sollte die Entscheidung zur Umstellung vom Referenzprodukt zu einem Biosimilar im Idealfall mit dem Patienten zusammengetroffen werden. [87]

Die Einbeziehung des Patienten in die Entscheidung zur Umstellung ist insofern auch von Relevanz, als dass eine Reihe von Studien die Bedeutung des Nocebo Effektes in diesem Zusammenhang aufgezeigt haben. Er kann – wie auch der Placebo-Effekt - als Resultat aus der Arzt-Patient-Kommunikation im Zusammenhang mit der Erwartungshaltung des Patienten an die Behandlung auftreten und den Therapieerfolg entscheidend beeinflussen [88].

Der Nocebo Effekt kann aber, wie weitere Studien zeigten, umgangen werden, wenn die Kommunikation zwischen Arzt und Patient verbessert wird, da sich dies positiv auf die Akzeptanz einer Therapie durch die Patienten auswirkt und sich in einer höheren Therapieadhärenz niederschlägt [89].

Ein verbessertes Kommunikationskonzept, welches die Prinzipien des “positive framings” berücksichtigt, sollte sowohl die ausführliche Aufklärung über die Umstellung als auch die Gleichwertigkeit der Präparate (Biosimilar-Konzept), aber auch eine Sensibilisierung auf die Kostenersparnis für das Gesundheitssystem umfassen [90].

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

83 British Association of Dermatologists' position statement on biosimilars, 2017.<http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?itemtype=document&id=5842>

84 Medicines for Europe (biosimilar medicines). Positioning statements on physician-led switching for biosimilar medicines. <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf> Abgerufen am: 13.03.2020

85 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018). Gesundheitsinformation. Biologika und Biosimilars. Online verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/biologika-und-biosimilars.3155.de.html>. Abgerufen am: 13.03.2020

86 Europäische Kommission (2016). Was ich wissen sollte über Biosimilars Informationen für Patienten. Konsensinformationsdokument. Online verfügbar unter: https://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-ga-biosimilar-medicines-patients_de . Abgerufen am: 13.03.2020

87 Kay J, Schoels MM, Dorner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Ann Rheum Dis. 2018;77(2):165–174

88 Hansen E and Zech N. Nocebo Effects and Negative Suggestions in Daily Clinical Practice – Forms, Impact and Approaches to Avoid. Them. Front. Pharmacol. 2019; 10:77.

89 Jorgensen K et al. 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. The Lancet 2017; 2304-2316.

90 Kristensen L E et al. Non-pharmacological Effects in Switching Medication: The Nocebo Effect in Switching from Originator to Biosimilar. Agent. BioDrugs (2018) 32:397–404

Selbstverständlich gehört zur Umstellung auf ein anderes biologisches Arzneimittel auch eine eingehende Einweisung in die Handhabung des neuen Arzneimittels. Dies kann sowohl durch die Ärztinnen und Ärzte als auch durch speziell geschultes medizinisches Fachpersonal erfolgen.

Neben den o. a. Gründen spielen bei der Umstellung von biologischen Arzneimitteln auch haftungsrechtliche Aspekte eine Rolle. In diesem Zusammenhang verpflichtet § 630c Abs. 2 Satz 1 BGB die Ärztinnen und Ärzte zu einer angemessenen Kommunikation mit den Patientinnen und Patienten: „Der Behandelnde ist verpflichtet, dem Patienten in verständlicher Weise zu Beginn der Behandlung und, soweit erforderlich, in deren Verlauf sämtliche für die Behandlung wesentlichen Umstände zu erläutern, insbesondere die Diagnose, die voraussichtliche gesundheitliche Entwicklung, die Therapie und die zu und nach der Therapie zu ergreifenden Maßnahmen.“

Die Umstellung eines biologischen Arzneimittels ist eine wesentliche Änderung einer laufenden Therapie im Sinne des § 630c BGB und erfordert daher eine ärztliche Erläuterung. Eine eingehende ärztliche Beratung ist bei der Umstellung von biologischen Arzneimitteln in ganz besonderem Maße erforderlich, weil biologische Arzneimittel weitreichende Wirkungen auf das Immunsystem entfalten. Auch sozialrechtliche Anforderungen, hier die Umstellung auf ein preisgünstiges Biologikum, entbinden die Ärztinnen und Ärzte nicht von ihrer Sorgfaltspflicht und somit auch nicht von ihrer Haftung. [91]

Prognerika

Um den gewünschten ökonomischen Effekt bei der Umstellung auf ein Biosimilar zu erzielen ist es unerlässlich auf Adhärenzerhaltung und Vermeidung von Nocebo-Effekten aktiv hinzuwirken. Hierzu ist bei einer Umstellung auf ein Biosimilar die Information der Patienten unverzichtbar und sollte wie in Absatz 3 („Position A“) formuliert Eingang in die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) finden.

Die Verpflichtung des Arztes zu einer umfassenden Aufklärung von Patientinnen und Patienten ergibt sich bereits aus § 630c Patientenrechtegesetz.

Diese Verpflichtung – konkretisiert auf die Umstellung auf Biosimilars – findet sich in zahlreichen Vorschriften und amtlichen Bekanntmachungen wieder.

So folgte beispielsweise das IQWiG seinem in § 139a Abs. 3 Nr. 6 SGB V verankerten Auftrag, zur *„Bereitstellung von für alle Bürgerinnen und Bürger verständlichen allgemeinen Informationen zur Qualität und Effizienz in der Gesundheitsversorgung sowie zu Diagnostik und Therapie von Krankheiten mit erheblicher epidemiologischer Bedeutung“* und erstellte eine entsprechende Patienteninformation zum Thema *„Biologika und Biosimilars“*. Hierin wird Patienten versprochen: *„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.“* [92]. Dieselbe Position wird auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vertreten, nach der *„der Patient in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden [muss]“* [67].

Auch die gemeinsam (u. a.) von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), der Europäischen Kommission und dem Europäischen Patientenforum (EPF) erstellte Patienteninformation zu Biosimilars sieht bei Umstellung eine Informationspflicht und intensive Einbindung der Patienten vor: *„Als Patient, der mit biologischen Arzneimitteln behandelt werden soll, müssen Sie vollständig darüber informiert sein, was Sie erwarten können, wenn Sie eine Behandlung mit einem biologischen Arzneimittel beginnen oder wenn Sie von einem*

91 Neu J. Haftungsfragen. Saarländisches Ärzteblatt 2013; 8: 11-14

92 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018). Gesundheitsinformation. Biologika und Biosimilars. Online verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/biologika-und-biosimilars.3155.de.html>. Abgerufen am: 26.02.2020

biologischen Arzneimittel zu einem anderen, das ein Biosimilar sein kann, wechseln. [68]. Weiterhin heißt es in dem von der EMA und Europäischer Kommission erstellten Leitfaden medizinische Fachkräfte zur Umstellung auf Biosimilars: *„Eine Entscheidung über einen Wechsel sollte der verschreibende Arzt im Gespräch mit dem Patienten [...] treffen* [93].

Die AkdÄ verweist zurecht darauf, dass eine *„ausführliche Patienteninformation und -beratung durch den Arzt wesentliche Voraussetzung für die Verordnung bzw. den Einsatz von Biosimilars [ist]. Andernfalls könnten sachlich unbegründete Ängste zur Verminderung der Adhärenz führen und den therapeutischen Erfolg bei den Patienten gefährden“* [67].

Neben der Vermeidung von Nocebo-Effekten und Adhärenzverminderung sind bei einer Umstellung jedoch auch medizinische Sachverhalte abzuklären. So informiert das IQWiG die Patienten, dass vor einer Umstellung abzuklären ist, *„ob Allergien oder Unverträglichkeiten gegen den Einsatz eines Biosimilars sprechen. Der Grund: Nachahmerpräparate können Hilfsstoffe enthalten, die sich von denen der Original-Arzneimittel unterscheiden* [92].

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 [94].

Die Bedeutung, die der ärztlichen Information und Beratung von Patientinnen und Patienten beigemessen wird, verdeutlicht sich letztlich auch in dem im Rahmen des Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) erteilten Auftrag des Gesetzgebers an die Verhandlungspartner der EBM-Weiterentwicklung, die sprechende Medizin durch Anhebung der Bewertung von Gesprächsleistungen zu befördern.

Anhand der zahlreichen Quellen wird deutlich, dass ein sehr weitreichendes fachliches Einvernehmen darüber herrscht, dass die Umstellung auf Biosimilars der ärztlichen Patienteninformation und -beratung bedarf, um das gewünschte therapeutische und ökonomische Potential zu entfalten. Während die an Ärzte gerichteten Informationen über die Pflicht und Notwendigkeit der ärztlichen Aufklärung informieren, wird Patienten in den im öffentlichen Auftrag erstellten Patienteninformationen das Versprechen gegeben, bei einer Umstellung auf ein Biosimilar in die Therapieentscheidung eingebunden zu werden und eine engmaschige Therapieüberwachung zu erhalten.

Die Streichung der entsprechenden Passage, wie in der „Position B1+B2“ vorgesehen, stünde in eklatantem Widerspruch zu diesem öffentlich gegebenen Versprechen und der Einschätzung der Fachkreise.

Das Arzneimittelgesetz (AMG) gibt zudem verbindlich vor, dass mit einem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels auch ein Risikomanagementplan (RMP) eingereicht werden muss, der zum Bestandteil der Zulassung wird und in den Fachinformationen verankert ist. [95] Im Rahmen des RMP werden Materialien zur Verschreibung und zur Anwendung des Produktes als Maßnahme zur Risikominimierung beauftragt. Hierzu gehört ein *produktspezifischer* Patientenpass, in dem u.a. Arzneimittelname und die Chargenbezeichnung zu dokumentieren ist. Zur Einhaltung dieser verbindlichen regulatorischen Auflagen ist die ärztliche Aufklärung unabdingbar.

93 Europäische Arzneimittel-Agentur (2019). Biosimilars in der EU. Leitfaden für medizinische Fachkräfte. Online verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf. Abgerufen am: 26.02.2020

94 Bundesrat (2019). Empfehlungen der Ausschüsse zum Punkt: Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. 975. Sitzung des Bundesrates am 15. März 2019. Online verfügbar unter: https://www.bundesrat.de/SharedDocs/TO/975/download/975-erlaeuterungen.pdf?__blob=publicationFile&v=3. Abgerufen am: 26.02.2020

95 Europäische Arzneimittel-Agentur (2019). Fachinformation des Präparates Remsima. Anhang 1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Online verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsima-epar-product-information_en.pdf Abgerufen am: 26.02.2020

Ein besonderes Element des ärztlichen Aufklärungsgesprächs bei der Umstellung auf ein Biosimilar stellt dabei die Demonstration der Handhabung bei abweichenden Darreichungsformen dar.

Bereits im Stellungnahmeverfahren zum GSAV machten u.a. Bundesrat („*Compliance- und Anwendungsprobleme aufgrund unterschiedlicher Applikationshilfen*“ [94]“ oder auch Bundesärztekammer (BÄK) und AkdÄ („*Applikationssystem (Device), das sich deutlich von Produkt zu Produkt unterscheidet* [8] darauf aufmerksam, dass eine nicht nur unbedeutend veränderte Darreichungsform einer besonderen Patientenaufklärung bedarf. Der Hintergrund ist, dass etliche Biologika vom Patienten eigenständig subkutan appliziert werden. Um Patienten diese Eigenapplikation zu ermöglichen stehen Ärztinnen und Ärzten für die jeweiligen Applikationssysteme Demonstrationsgeräte zur Verfügung.

Dieses Vorgehen ist für viele Biosimilars obligat, um die Einhaltung verbindlicher Vorgaben diverser Fachinformationen zu gewährleisten. So ist z.B. Infliximab subkutan als entweder ärztlich oder - bei Eignung durch Patientinnen und Patienten - eigenständig zu applizierende Fertigspritze bzw. Fertigen verfügbar. Für die Selbstinjektion gibt die rechtlich bindende Zulassung vor: „*Nachfolgende Injektionen des vorliegenden Arzneimittels können von den Patienten nach angemessener Schulung der subkutanen Injektionstechnik als Selbstinjektion durchgeführt werden, jedoch nur, wenn ihr Arzt die Eignung feststellt und bei Bedarf eine Nachbeobachtung erfolgt. Die Eignung des Patienten für eine subkutane Verabreichung zu Hause sollte festgestellt werden.*“ [95]. Aber auch bei anderen subkutan zu verabreichenden Biosimilars existieren produktspezifisch unterschiedliche Fertigspritzen und unterschiedliche Fertigen. Insbesondere bei den Pens gibt es erhebliche Unterschiede in der Art der Bedienung, die eine Einweisung bei Umstellung notwendig machen.

Diese beispielhaft geschilderten Sachverhalte begründen sowohl die Notwendigkeit, die Handhabung eines neuen Applikationssystems zu erläutern, wie auch die Sinnhaftigkeit, unterschiedliche Applikationswege und Darreichungsformen explizit als möglichen Aspekt zu benennen, der gegen eine Umstellung sprechen kann.

Zugleich wird deutlich, dass die in „Position B“ vorgesehene mehrmalige Umstellung die Risiken von Nocebo-Effekt und Adhärenzverlust nochmals steigern würde.

Teva

Erhöhter Aufklärungsbedarf bei biopharmazeutischer Therapie:

Zahlreiche amtliche Publikationen berücksichtigen die Notwendigkeit einer ausführlichen Patientenaufklärung hinsichtlich biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel. Beispielweise sind hier Patientenmaterialien der EMA und des IQWiGs genannt [96,97]. Die Wichtigkeit der ärztlichen Beratung sollte auch in dieser Änderung der Arzneimittelrichtlinie Eingang finden um dem Nocebo-Effekt zu verhindern und die Adhärenz zu stärken. So kann die Verpflichtung der ärztlichen Aufklärung nach § 630c SGB V [*Anm. BGB*] entsprechend gestärkt werden. Die notwendige Stärkung der ärztlichen Information und Beratung von Patientinnen und Patienten, verdeutlicht auch der Auftrag des Gesetzgebers an die Verhandlungspartner des EBM, die Bewertung von Gesprächsleistungen zu fördern [98]. Die Forderung des Bundesrats im Rahmen des GSAV, welches die Grundlage dieser Änderung der Arzneimittelrichtlinie legt, unterstützt den Informationsbedarf bei biopharmazeutischen Therapien: „adäquate Einbeziehung der Patienten und des Arztes bei Erstverordnung und

96 Europäische Kommission (2017). Was ich wissen sollte über Biosimilars Informationen für Patienten. Konsensinformationsdokument. Online verfügbar unter: https://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients_de. Abgerufen am: 18.03.2020

97 Europäische Arzneimittel-Agentur (2019). Biosimilars in der EU. Leitfaden für medizinische Fachkräfte. Online verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_de.pdf. Abgerufen am: 18.03.2020

98 Gesetz für schnellere Termine und bessere Versorgung (Terminservice- und Versorgungsgesetz TSVG) Vom 6. Mai 2019 https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/T/TSVG_BGBL.pdf Abgerufen am: 18.03.2020

beim Wechsel der biopharmazeutischen Therapie ...“ [99]. Dies ist nur mit entsprechender Aufklärung möglich.

Teva unterstützt daher die Position A.

Beratung und Demonstration bei unterschiedlicher Handhabung:

Position A der AM-RL Änderung weist bereits auf die möglichen unterschiedlichen Handhabungen der biopharmazeutischen Therapien hin. Eine häufige Darreichungsform ist die subkutane Injektion bei biopharmazeutischen Arzneimitteln, diese kann nach entsprechender Schulung durch den Patienten selbstständig ausgeführt werden. Bei einem Austausch aus wirtschaftlichen Gründen ist Compliance- und Anwendungsproblemen aufgrund unterschiedlicher Applikationshilfen vorzubeugen. Teva regt an, dass der Aspekt der unterschiedlichen Handhabung durch Aufforderungen zu einer adäquaten Schulung und Aufklärung, in die Arzneimittelrichtlinie einfließen zu lassen.

vfa

Der vfa begrüßt ausdrücklich, dass in Position A der Arzt den Patienten über die Gründe der Umstellung informieren und insbesondere auch die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels demonstrieren muss. Dies ist gerade bei Biopharmazeutika, die vom Patienten selbst appliziert werden, von ausgesprochen großer Wichtigkeit im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der Adhärenz und somit des Therapieerfolgs.

Der vfa plädiert zudem für eine adäquate Einbeziehung des Patienten bei der Therapieentscheidung, etwa durch die Ergänzung: „Die Ärztin oder der Arzt sollen die Patientin oder den Patienten über die Gründe der Umstellung informieren und die Therapieentscheidung im Einvernehmen mit dem Patienten treffen.“

Position B1/B2 verzichtet hingegen zu den wichtigen Punkten der Patienteneinbindung sowie zur Demonstration der neuen Applikationssysteme nach Produktumstellung auf Vorgaben. Dies hält der vfa nicht für sachgerecht.

3.2 Unterstützung von Position B1+B2

3.3 Weitere

BAH

Dennoch kann die Apotheke eine wichtige Rolle spielen im Zusammenhang mit Biologika, die Devices verwenden, die der Patient selbst anwendet. Hier trägt die Schulung hinsichtlich der korrekten Applikation entscheidend zum Therapieerfolg bei. Sie fördert Vertrauen und Adhärenz bezüglich der Therapie. Schon 2001 zeigte eine Studie, die die Schulung von Asthmapatienten in der korrekten Anwendung ihres Inhalationsgeräts mit der Standardsituation (keine Schulung) verglich, positive Effekte. Diese zeigten sich sogar in der Verbesserung der Lebensqualität, erhoben mit dem standardisierten Instrument SF-36 [100]. Professionelle pharmazeutische Dienstleistungen können also einen Effekt auf patientenrelevante Parameter zeigen. Diese sollten von den Kostenträgern auch entsprechend vergütet werden, um die Wirksamkeit sicherzustellen.

99 Bundesärztekammer (2018) Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Referentenentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). Online verfügbar unter: [https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0001-0100/53-19\(B\).pdf?__blob=publicationFile&v=1](https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0001-0100/53-19(B).pdf?__blob=publicationFile&v=1). Abgerufen am: 18.03.2020

100 Martin Schulz et al. Pharmaceutical Care Services for Asthma Patients: A Controlled Intervention Study- J Clin Pharmacol 2001;41:668-676. DOI: 10.1177/009127000104100610

DGHO

Aus Sicht von DGHO und BNHO ist die Einigkeit beider Positionen sinnvoll, die Ergänzung in Position A ebenfalls. Einigkeit besteht darin, dass der Arzt nur auf ein anderes Arzneimittel umstellen muss, wenn dieses auch für die konkrete Indikation zugelassen ist oder durch den G-BA der Off-Label-Use ausdrücklich in den AM-RL anerkannt ist.

Ergänzend sieht die Position A vor, dass der Arzt den Patienten über die Umstellungsgründe informieren soll. Der Patient würde also erfahren, dass Wirtschaftlichkeitsgründe für die Umstellung notwendig sind.

Ferner soll der Arzt den Patienten gegebenenfalls in die abweichende Handhabung des Präparates, auf das umgestellt wird, einweisen. Dies entspricht ohnehin der haftungsrechtlichen Instruktionsverantwortung des Arztes. Es dient der Rechtssicherheit, wenn der Arzt auf diese Art und Weise darauf hingewiesen wird, dass ihn die (haftungsrechtliche) Verantwortung für das Gelingen des Umstellungsprozesses trifft.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen und bng

Absatz 3 erscheint so sinnvoll [*Anm.: Kombination aus Position A und B1+B2*] insbesondere auch unter dem Hinweis, dass die die Patienten bei einer Umstellung auf Biosimilars entsprechend dazu informiert und neu eingewiesen werden sollen.

Ferring

Zu § 40a (3): Die Regelung stellt lediglich auf eine Umstellung zwischen Original-/Referenzarzneimittel und seiner im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EG ab. Bei den Somatotropinen existieren jedoch 6 Originalarzneimittel. Hiervon ist lediglich eins auch Referenzarzneimittel, von welchem nur ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikel 10 Abs. 4 der Richtlinie 2001/83/EG existiert.

Hinzu kommt, dass die Originalarzneimittel auch für zum Teil verschiedene Indikationen zugelassen sind. Um tatsächlich Wirtschaftlichkeitsreserven zu heben, sollte dem Behandler, unter Beachtung der ärztlichen Sorgfalt, die Möglichkeit eingeräumt werden, im Rahmen aller für die jeweilige Substanz zugelassenen Indikationen ein Arzneimittel auszuwählen. Voraussetzung ist, dass für die jeweiligen Arzneimittel mindestens eine Überschneidung in den zugelassenen Indikationen besteht. Die Information des Patienten über die Gründe der Umstellung und die Schulung in der Handhabung bei Selbstapplikation sind zu begrüßen.

Bewertung von 3.1, 3.2 und 3.3:

In den Stellungnahmen wird die Bedeutung der Information der Patienten über eine Umstellung der verordneten Biologika betont, da z. B. Unterschiede bezüglich der Hilfsstoffe und Devices bestehen können. So sollen Nocebo-Effekte und Adärenzprobleme reduziert werden. Auch auf Unterschiede die aus verschiedenen Risk Management Plänen (RMP) der einzelnen Arzneimittel resultieren, wie z. B. unterschiedliche Informationsbroschüren und Patientenpässe sowie Verpflichtungen zum Einschluss in Register, wird hingewiesen. In den Stellungnahmen wird hinsichtlich der Bedeutung der Patienteninformation unter anderem auf den Biosimilar-Leitfaden der AkdÄ [67] sowie die Patienteninformation der Europäischen Kommission [68] und die Patienteninformation des IQWiG [66] hingewiesen.

Den Stellungnehmenden wird zugestimmt, dass eine Aufklärung über eine Erstverordnung von Biosimilars oder eine Umstellung von Biologika untereinander bzw. auf Biosimilars notwendig ist, auch um subjektive Effekt, wie einen Nocebo-Effekt, oder eine Abnahme der Therapieadhärenz zu vermeiden. In Position B1 + B2 wird im Gegensatz zu Position A die Information und Schulung der Versicherten nicht explizit aufgeführt, da die Verpflichtung zur Aufklärung schon nach § 630c, ggf. § 630e BGB besteht und eine Berufspflicht einer jeden

Ärztin bzw. eines jeden Arztes nach der entsprechenden Berufsordnung darstellt. Nicht zuletzt ergibt sich diese Pflicht zur ausreichenden Information der Patientinnen und Patienten u.a. zur Anwendung des Arzneimittels und zur Beachtung von Sicherheitsanforderungen aufgrund der Fach- und Gebrauchsinformationen aus den arzneimittelrechtlichen Vorschriften im Zusammenhang mit der Verschreibung von Arzneimitteln. Dies gilt ebenfalls für die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe der Arzneimittel (§ 20 Apothekenbetriebsordnung, ApBetrO).

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass es auch Wirkstoffe gibt, für die verschiedene biotechnologisch hergestellte biologische Original-Arzneimittel zugelassen sind (z. B. Somatotropin) und auch zwischen diesen eine Entscheidung im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelauswahl getroffen werden soll. Dem Stellungnehmer wird insofern zugestimmt, dass bei der Verfügbarkeit mehrere Original-Arzneimittel grundsätzlich auch wirtschaftliche Erwägungen in die Auswahl des Arzneimittels einzubeziehen sind. Der Regelungsauftrag in § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V erstreckt sich auf den Austausch von Referenz-Arzneimittel und den entsprechenden Biosimilars; die Umstellung von Originalarzneimitteln untereinander ist nicht Gegenstand der vorliegenden Regelung und wird durch die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie nicht weiter konkretisiert. Siehe hierzu auch Bewertung der Einwände zu Absatz 4.

Ein Stellungnehmer spricht sich für eine Dokumentation der Aufklärung über eine Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen und der Schulung. Die ärztlichen Dokumentationspflichten ergeben sich bereits aus dem BGB (§ 630f), den Bundesmantelvertrag Ärzte (§ 57) und der Berufsordnung (§ 10). Darüber hinaus ergibt sich für die verordnende Ärztin bzw. den verordnenden Arzt aus § 10 Absatz 2 Arzneimittel-Richtlinie bereits eine allgemeine Dokumentationspflicht etwa hinsichtlich der Ausschlusses wirtschaftlicher Therapiealternativen. Auf eine diesbezügliche Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie wird daher verzichtet.

Die in Position A zusätzlich aufgenommenen Sätze 3 und 4 werden in die Arzneimittel-Richtlinie übernommen. Auch wenn eine allgemeine Pflicht zur Aufklärung und Schulung der Patienten bereits besteht, so soll durch die Sätze 3 und 4 die Bedeutung bei Biologika-Verordnungen, insbesondere bei Umstellungen aus nicht-medizinischen Gründen, verdeutlicht werden.

Dem Einwand von MEDICE, dass es „müssen“ statt „sollen“ in dem in Position A zusätzlich aufgeführten Satz heißen sollte, ist zu erwidern, dass entsprechend der Formulierung in Position A eine Information und Schulung erfolgen muss, wenn dies möglich ist, die Formulierung sollte aber auch solche Fälle berücksichtigen, in denen dies nicht möglich ist. An der bestehenden Formulierung wird daher festgehalten.

Seitens eines Stellungnehmers wird auf die Möglichkeit zur Beratung und Schulung auch durch pharmazeutisches -Personal im Rahmen der pharmazeutischen Beratung bei Abgabe der Arzneimittel hingewiesen und eine entsprechende Ergänzung in Position A Satz 3 vorgeschlagen. Ein weiterer Stellungnehmer betont die Rolle des pharmazeutischen Personals für die Aufklärung und Schulung der Patienten und regt hierfür eine Vergütung durch die Kostenträger an. Eine Ergänzung der Beratung und Schulung durch pharmazeutisches Personal wird nicht vorgenommen. Mit der vorliegenden Regelung wird die ärztliche Umstellung geregelt; das pharmazeutische Personal hat über das vorliegende Verordnungsblatt hinaus keine Informationen hinsichtlich einer Umstellung oder Beibehaltung des verordneten Biologikums. Die Beratungspflicht nach § 20 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) besteht unbenommen. Die Vergütung von pharmazeutischer Beratung liegt nicht im Regelungsbereich der Arzneimittel-Richtlinie bzw. des G-BA.

4. Einwände zu § 40a Absatz 4

4.1 Unterstützung von Position A

AbbVie

Zulassungsstudien für Biosimilars belegen die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf Wirkung, Sicherheit und Qualität zweier Produkte, entsprechen jedoch nicht zwingend den evidenzbasierten Kriterien einer Umstellungsstudie [3]. Insofern bedarf es auch hier bereits einer Unterscheidung zwischen den jeweiligen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln bzw. liegen nicht für alle im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten Arzneimittel Umstellungsstudien vor. Diese sollten jedoch, den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin folgend, für jedes im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte Arzneimittel vorliegen.

Dies gilt aber umso mehr, wenn zwischen solchen Arzneimitteln umgestellt werden soll. Wissenschaftliche Evidenz, die ein Umstellen von einem im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten Arzneimittel zu einem anderen untersucht und die Unbedenklichkeit belegt hätte, ist Abbvie aktuell nicht bekannt – insbesondere bei komplexeren Molekülstrukturen. Insofern unterstützen wir die Forderung nach wissenschaftlicher Evidenz, als Voraussetzung für eine mögliche Umstellung zwischen den verschiedenen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln. Mehrfachumstellungen sollten in jedem Falle vermieden werden [101,102,103]. Zu den Anforderungen an vorzulegende Evidenz hat die FDA eine Richtlinie verabschiedet, um hier die methodischen Anforderungen an die vorzulegende Evidenz zu definieren. Bislang ist keinem Biosimilar der Status der Austauschbarkeit anerkannt worden [104].

In jedem Fall muss bei jeder nicht-medizinisch begründeten Umstellung die Nachverfolgbarkeit und eindeutige Zuordnung von Nebenwirkungen zu den einzelnen Produkten weiterhin sichergestellt sein. Eine strukturierte Auswertung der dabei ermittelten Daten durch die zuständigen Behörden wäre sehr sinnvoll.

AMGEN

Die Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar aus nicht-medizinischen Gründen sollte nur dann erfolgen, wenn ausreichend Evidenz für einen solchen Wechsel vorliegt.

BIO Deutschland

Position A reflektiert das Vorliegen von ausreichender Evidenz, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt. Vor dem Hintergrund der Ausführungen zu Absatz 1. ist diese Position ausdrücklich zu begrüßen.

DGHO

Diese Position erscheint sinnvoll, denn der mehrfache Wechsel ist noch nicht ausreichend analysiert. Es besteht die potentielle Gefahr einer Immunogenität und konsekutiv einer Abschwächung des therapeutischen Effekts. Außerdem sind bei mehrfachem Wechsel jeweils eine erneute Aufklärung und eine Schulung des Patienten erforderlich, was das Risiko einer Verschlechterung der Adhärenz bei den Patienten birgt. Daher sollte derzeit nur der einmalige

101 COHEN H. ET AL. 2018. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*, 78, 463-478.

102 COLLINS T. ET AL. 2018. Study Says 1 Biosimilar Switch Is OK; Jury Still Out on Multiple Switches. *The Rheumatologist*.

103 MCKINNON R. ET AL. 2018. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs*, 32, 27-52.

104 U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. 2020. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or> [Accessed 06.03.2020].

Switch als bevorzugte Therapieoption angesehen werden. Die Position B1/B2 sieht hingegen eine Umstellung auch unter den Biosimilars vor. Dies kann also im Extremfall zu einem ständigen Wechsel je nach Preislage führen.

Der Arzt soll aus Sicht von DGHO und BNHO aus rein wirtschaftlichen Gründen eine Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar erst dann vornehmen, wenn ausreichende Evidenz für die Unbedenklichkeit eines Wechsels zwischen Biosimilars vorliegt.

BPI

Wie bereits dargestellt, ist eine hohe Adhärenz für einen therapeutischen Erfolg unabdingbar. Hierzu gehört neben dem Vertrauen des Patienten in das Arzneimittel auch seine korrekte Anwendung. Eine häufige Umstellung eines Patienten trägt daher nicht zur Erhöhung der Adhärenz bei. Position A ist unter Beachtung der medizinischen Sicherheit und des Patientenwohls daher zu bevorzugen.

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen und bng

Bei diesem 4. Absatz erscheint aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und publizierten Studien in der Umsetzung zum jetzigen Zeitpunkt die nur einmalige Umstellung, auch aus nicht-medizinischen Gründen auf ein Biosimilar im Einklang mit der wissenschaftlichen Datenlage zu sein. Darum wird die Alternative A bei Absatz 4 empfohlen. Hierzu gibt es auch ausreichende Literatur [105,106], auch bei Patienten mit CED [10,107].

In durchgeführten Studien ist ein mehrfacher Wechsel von einem Biosimilar auf ein anderes, nur in einzelnen Fallserien und kleineren Studien, die überwiegend in Abstract-Form vorliegen, untersucht worden. Hier fanden sich keine eindeutigen Signale für einen negativen Effekt eines multiplen Switches auch unter verschiedenen Biosimilars. Dies ist aber noch nicht ausreichend in allen Facetten abgesichert, weshalb dieses in der neuen Richtlinie zumindest zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gefordert werden sollte. Der mehrfache Wechsel ist bislang nur wenig untersucht und möglicherweise besteht hier die Gefahr einer zunehmenden Immunogenität und damit die Möglichkeit eines sogenannten sekundären Therapieversagens [108]. Aus diesem Grunde ist hier aufgrund der heutigen wissenschaftlichen Lage nur der einmalige Switch als bevorzugte Therapieoption anzustreben. Hinzu kommt, dass bei mehrfachem Wechsel, jeweils eine neue Information/Schulung des Patienten erforderlich wäre. Ein mehrfacher Wechsel birgt zudem das Risiko einer verminderten Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten.

In dem Fall, dass für einen iv-Biosimilar (z.B. Infliximab) nur ein wirkstoffgleicher sc-Biosimilar für die Umstellung von iv. auf sc. zur Verfügung steht kann eine Neubewertung der Austauschbarkeit sinnvoll sein, da es aus immunologischen Bedingungen wichtig sein kann, diese Umstellung mit demselben (IFX)-Präparat vorzunehmen. Hier werden weitere Untersuchungen notwendig sein.

Wie in Absatz 4 dargestellt sollte aber, da gute Daten zum multiplen Switch fehlen, dieser Switch zum Beispiel auch aus nicht-medizinischen Gründen auf eine einmalige Umstellung auf ein Biosimilar beschränkt sein. Es müsste zudem gewährleistet sein, dass die Patientin, die einmal eine Umstellung auf ein Biosimilar erfahren haben, dann jeweils auch in der Apotheke das gleiche Präparat des Biosimilars erhalten, und dass dort nicht auf Apothekenebene wieder

105 Yoo DH et al. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1613-20

106 Park W et al. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1605-12

107 Ye BD et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. Lancet. 2019 Apr 27;393(10182):1699-1707. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32196-2. Epub 2019 Mar 28.

108 Blauvelt A, LAcour JP, Fowler JF Jr et al.: Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. Br J Dermatol 179:623-631, 2018. DOI: 10.1111/bjd.16890

diese Biosimilars mit anderen Biosimilar-Präparate-Namen ausgetauscht werden, was dann möglicherweise zu Problemen bezüglich eines Wirkungsverlustes durch eine erhöhte Immunogenität führen könnte und die Patienten wegen der verschiedenen Handelsnamen dann unnötig verunsichern würde.

DGRh und GKJR (GKJR schließt sich der Stellungnahme der DGRh an)

Die DGRh spricht sich gegen eine „Umstellung von im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln untereinander“ aus Gründen der Preisgünstigkeit aus. Im Klartext würde dies bedeuten, dass bei jeder erneuten Verordnung ein Wechsel auf das jeweils preisgünstigste verfügbare Präparat erwartet wird oder sogar unter der Prämisse einer wirtschaftlichen Ordnungsweise verlangt wird. Dies ist nach dem derzeitigen Stand des Wissens strikt abzulehnen – im Wesentlichen aus drei Gründen.

Bisher gibt es keine einzige Studie, die den mehrfachen (bis vielfachen) Switch zwischen Biosimilars des gleichen Wirkstoffes untersucht hat, d.h. die medizinischen Auswirkungen solcher ständigen Switches sind völlig unklar. Da es auch keine Head-to-head-Studien mit Vergleich von Biosimilars des gleichen Wirkstoffes untereinander gibt, ist nicht auszuschließen, dass derartige Wechsel auch mit plötzlicher Verschlechterung, d.h. Destabilisierung der Einstellung verbunden sein können. Das in den Tragenden Gründen zum hier diskutierten Austauschbarkeitsbeschluss zitierte Beispiel einer Studie, bei der das Originator-Etanercept achtmal mehr Injektionsreaktionen bot als das verglichene Biosimilar SB4 [109], belegt, dass solche auf den ersten Blick überraschenden Unterschiede beim Wechsel von Präparat A zu B vorkommen und mit schwerwiegenden Folgen für den Patienten verbunden sein können. Die in den Tragenden Gründen unter Position B1 + B2 (S.4) vertretene Ansicht, dass automatisch mit der erteilten Zulassung auch eine hinreichende Vergleichbarkeit aller Biosimilars untereinander, verbunden mit der Möglichkeit zum mehrfachen Switch untereinander gewährleistet sei, ist dementsprechend nicht belegt und nicht nachvollziehbar. [...]

Des Weiteren sind trotz des genetisch identischen Aufbaus der Antikörper Unterschiede in der epigenetischen Struktur wie die Verzuckerung des Proteins sehr wahrscheinlich. Gegen die Proteine generierte Antikörper des Patienten (anti-drug-antibodies; ADA) richten sich in der Regel gegen diese zuckermodifizierte Epitope. Wenn also eines der therapeutischen Antikörper vertragen wird, bedeutet dies nicht, dass auch das biosimilare (eben nicht bioidentische) Produkt der anderen Firma ebenfalls vertragen wird. Daneben befürchten wir, dass durch ein zu häufiges Wechseln der biosimilaren Produkte eine ADA-Generierung gegen verschiedene Epitope des Biologikums provoziert wird, was dann zu einem mangelhaften Ansprechen der gesamten Medikamentenfamilie führen würde – mit der Konsequenz einer mangelhaften Therapie über Monate, was die Preisersparnis durch die geringeren Kosten mehr als eliminieren würde. Solange die Sicherheit und nachhaltige Effizienz dieses Multiswitches nicht bewiesen ist, sind Störungen des Therapieverlaufes durch ständige Wechsel des verwendeten Präparates wahrscheinlich vorprogrammiert. Schwerwiegende Folgen für die Therapie-Adhärenz und für die stabile Einstellung der Krankheit sind die erwartbaren weiteren Folgen. [...]

Abzulehnen ist aus Sicht der Fachgesellschaft nachzeitigem Stand des Wissens der ständige, rein auf wirtschaftlichen Argumenten basierende Wechsel des verwendeten Biosimilars, vor allem weil für dieses Vorgehen keinerlei Evidenz existiert und potenziell schwerwiegende Folgen für die behandelten Patienten zu befürchten sind.

Ferring

109 Emery P et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. Rheumatology 2017; 56: 2093 - 2101

Position A ist unter Beachtung der medizinischen Sicherheit und des Patientenwohls zu präferieren.

Fresenius

Der in Absatz 4 Position B1/B2 postulierten Annahme, dass für eine Umstellung der im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln untereinander, die gleichen Grundsätze gelten wie für die Umstellung vom Original-/Referenzarzneimittels auf eines seiner im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG muss widersprochen werden. Bei dieser Art der Umstellung ist eine noch größere ärztliche Sorgfalt zu fordern als diese aktuell vorgeschlagen ist.

Eine ganz besondere Bedeutung haben naturgemäß altersgerechte Darreichungsformen für Kinder. Wir als Fresenius Kabi bieten unser Adalimumab Biosimilar Idacio in verschiedensten Darreichungsformen an, unter anderem auch in einer Darreichungsform speziell für Kinder. Die geplante Umstellung der im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln untereinander suggeriert, dass jegliche Darreichungsformen dem Grunde nach untereinander austauschbar sind. Dieser Annahme widersprechen wir, da wir der Auffassung sind, dass nicht alle Anbieter eine Darreichungsform für Kinder anbieten und somit eine Umstellung kontraproduktiv ist.

Mundipharma

Die Zulassungen von Biosimilars in der EU belegen in einem umfassenden Vergleich („Comparability Exercise“) ausschließlich die Nicht-Unterschiedlichkeit von Biosimilar und Referenzpräparat im Blick auf klinisch relevante Unterschiede zu Wirksamkeit und Sicherheit.

Datenbasis der Zulassungen sind ausschließlich evidenzbasiert; klinische und analytische Untersuchungen liegen den Zulassungsentscheidungen zu Grunde [110].

Biosimilar-Zulassungen dokumentieren nach diesen Maßstäben grundsätzlich die therapeutische Gleichwertigkeit zu einem Originalpräparat und eben nicht zu einem anderen Biosimilar: Ein gegenseitiger, analog evidenzbasierter Abgleich von Biosimilars dahingehend, ob eine sogenannte „Interchangeability“ vorliegt, die einen Therapieswitch von einem auf ein anderes Biosimilar zulassungstechnisch absichert, kann nach differenzierter Darstellung der Pro- und Contra-Argumente derzeit lediglich als „Konklusion“ postuliert werden.[110]

„Interchangeability“ und Anforderungen der Pharmakovigilanz aus der Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts:

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vertritt den Standpunkt, dass die Therapieentscheidung des Arztes auf wissenschaftlichen Daten beruhen muss, insbesondere zur belegten hochgradigen Vergleichbarkeit eines Biosimilars zu seinem Originatorprodukt und der wissenschaftlichen Plausibilität aller in die Diskussion eingebrachten Daten.

„Ein behandelnder Arzt sollte auf jeden Fall gewährleisten, dass Nebenwirkungen, die bei Behandlung mit Biosimilar monoklonalen Antikörpern und auch dem Originalprodukt auftreten mögen, im Rahmen der Pharmakovigilanz auch korrekt gemeldet werden und somit nachverfolgt werden können. In der aktuellen Pharmakovigilanzrichtlinie der EMA ist beschrieben, dass eine eindeutige Dokumentation nur dann vorliegt, wenn die jeweilige Handelsbezeichnung (d.h. der jeweilige Produktname) und möglichst auch die Chargenbezeichnung dokumentiert werden. Wenn auf dem Rezept nur die Wirkstoffbezeichnung eingetragen ist, muss der Arzt oder Apotheker die Einhaltung der Pharmakovigilanzrichtlinie durch Dokumentation des Produktnamens und der

Chargennummer vor Abgabe (z.B. bei s.c. Gabe) oder Verabreichung (z.B. bei i.v. Gabe) des Produktes an den Patienten gewährleisten.“[111]

Dieser Position schließen wir uns vollständig an. Hinsichtlich der Regulierung einer Substituierbarkeit nach Rabattvertrags-Konstellation äußert sich das PEI fachlich bislang nicht wie auch nicht zur in der Konsequenz vergleichbaren Perspektive der automatischen Substitution in der Apotheke und führt zu Letzterem stattdessen aus:

„In wie weit der Arzt in die Entscheidung, welches der Medikamente mit vergleichbarem therapeutischem Nutzen/Risiko-Verhältnis verabreicht wird (Originator oder Biosimilarprodukt), einbezogen wird (das heißt, ob automatisch eine Substitution erfolgen darf oder nicht), liegt nicht in der Zuständigkeit der nationalen oder europäischen Zulassungsbehörde, sondern ist eine Frage des nationalen Gesundheitssystems.“[3]

Wenn auch das Paul-Ehrlich-Institut sich mithin in der Bewertung der Möglichkeiten zu einem Therapieswitch von Biosimilars untereinander respektive der automatischen Substituierbarkeit bislang nicht öffentlich geäußert hat, möchten wir dazu anregen, dass der G-BA die Fachexpertise der Bundesoberbehörde einholt und eine entsprechende PEI-Stellungnahme verfahrenstransparent für alle Beteiligten und Betroffenen in den weiteren Entscheidungsprozess einbezieht, welche eine evidenzbasierte Risiko-/Nutzen-Bewertung der „Interchangeability“ adressiert.

Zur Option, von einem auf ein anderes biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel ärztlicherseits umstellen zu können, ist im Hinblick auf die komplexen Fragestellungen zur definierten Biosimilarität, der Pharmakokinetik wie auch -dynamik und der Immunogenität eine Vielzahl von Publikationen erschienen. Exemplarisch herausgestellt, konstatierte ein europäisches Autorenteam bereits 2017:

„Attempts to provide proof of lack of any switch-related changes in efficacy or safety including immunogenicity by specific interchangeability studies are likely to be very demanding and still unable to provide definite answers. Our conclusion is that a state of the art demonstration of biosimilarity together with intensified post-marketing surveillance is a sufficient and realistic way of ensuring interchangeability of EU-approved biosimilars under supervision of the prescriber. In the authors' opinion, biosimilars licensed in the EU are interchangeable, if the patient is clinically monitored, will receive the necessary information and, if needed, training for the administration of the new product.“[112]

Der Position von Kurki et. al. [112] schließen wir uns an; der vorliegende Richtlinien-Entwurf entbehrt allerdings vollständig der Adressierung der aufgeführten Voraussetzung einer „Interchangeability“ bzw. „Switchability“ hinsichtlich des klinischen Patientenmonitorings nach Switch.

Sofern durch gesetzlich mandatierte Aufgaben an die Selbstverwaltung erforderlich, haben sich der G-BA wie auch das IQWiG in der Vergangenheit durchgängig praktisch ausnahmslos an den Grundsätzen der Evidenzbasierten Medizin (EbM) in Entscheidungsfindung und -begründung ausgerichtet. Patientenschutzinteressen, die ja auch das GSAV im Hinblick auf biotechnologisch hergestellte Arzneimittel adressiert, haben generell hierfür als Rationale gedient, um potentielle Schädigungen oder mangelnde Wirksamkeit zu erkennen. Es ist kein Grund erkennbar, warum der G-BA im vorliegenden Fall hiervon eine Ausnahme machen sollte, gibt sich der G-BA in seiner Verfahrensordnung doch die ausdrückliche Selbstverpflichtung, „den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin“ zu ermitteln.⁵

111 Paul-Ehrlich-Institut. Monoklonale Antikörper. https://www.pei.de/DE/anzneimittel/antikoerper/monoklonale-antikoerper/monoklonale-antikoerper-node.html?cms_gts=11866124_list%253DalftText_str_sort%252Basc&cms_gtp=11866124_list%253D3&cms_tabcounter=0

112 Kurki, P., van Aerts, L., Wolff-Holtz, E., Giezen, T., Skibeli, V. Weise, M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. BioDrugs 31(2) 2017, doi: 10.1007/s40259-017-0210-0

Welche existierende Evidenz bzw. welche Konzeption zur Generierung von Evidenz hinsichtlich der hier angestrebten „Switchability“ herangezogen werden soll, bleibt derzeit mit dem vorgelegten Entwurf der Richtlinienenerweiterung leider offen. Wie bislang darlegt, können die Zulassungsdaten diese Evidenz nicht liefern. Postulierende Annahmen im Sinne einer generalisierenden Schlussfolgerung auf Basis einer bislang nicht registrierten Problematik bei den in praxi durchgeführten Umstellungen oder das gemeinsame Abschließen von Rabattvertragsvereinbarungen erscheinen als Evidenzgrundlage mit den bisherigen Maßstäben des G-BA nicht ausreichend vereinbar.

Offen bleibt ebenso, ob und inwiefern die von den hauptamtlichen unparteiischen Mitgliedern des G-BA in der Stellungnahme vom 4.4.2019 zur öffentlichen Anhörung zum Gesetzentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (Drucksache 19/8753) geforderten und in der Gesetzformulierung auch dann anerkannten Notwendigkeit entsprochen wird, „zur Regelung der Austauschbarkeit wirkstoffgleicher biologischer Arzneimittel Auskünfte der zuständigen Bundesoberbehörden einholen“ zu können, da ohne hinreichende Kenntnis über Ausgangsstoffe und den Herstellungsprozess von Originalpräparat und biosimilarem Arzneimittel sowie über die Beurteilung der Bundesoberbehörden zu ggf. ergänzend vorzulegenden Unterlagen eine Regelung zur Austauschbarkeit nur schwer möglich ist.[113]

Der vorgelegte Richtlinienentwurf entbehrt daher den in der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Evidenz-Anforderungen zur Ausgestaltung der Richtlinien-Vorgaben an ärztliche Therapieentscheider.

Ob und inwiefern der G-BA die deklarierte und gesetzlich legitimierte Absicht zur Berücksichtigung von Zulassungsunterlagen bei der Bewertung der „Switchability“ umsetzt, bleibt mit dem aktuellen Entwurf offen; eine Klarstellung bzw. Offenlegung erscheint für alle Beteiligten und Betroffenen daher dringlich.

Mylan

Es ist ein inhärentes Merkmal aller biologischen Produkte, dass sie sich nie vollständig entsprechen – also identisch sind – sondern immer geringfügige Unterschiede aufweisen. Man bezeichnet dies als Mikroheterogenität biologischer Arzneimittel. Im Rahmen des Zulassungs- und Überwachungsprozesses biologischer Arzneimittel wird sichergestellt, dass diese Unterschiede so gering sind, dass sie keine klinische Relevanz haben, da Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels nicht beeinflusst werden. Für jedes Biologikum ist ein Korridor zulässiger Mikroheterogenität in Bezug auf das Referenzarzneimittel definiert, welcher maßgeblich durch Produktions- und Analysebesonderheiten in der jeweiligen Produktionsstätte bestimmt wird und nicht zwingend mit denen anderer Biosimilars (zum selben Referenzprodukt) übereinstimmen muss. [114]

Während die Gleichwertigkeit eines Biosimilars zu seinem Referenzarzneimittel in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bereits im Rahmen der Zulassung durch Vorlage entsprechender Phase-III-Studienergebnisse belegt werden muss, liegen bislang jedoch praktisch keine Daten dazu vor, inwieweit verschiedene Biosimilars untereinander voneinander abweichen. Insofern sind Biosimilars auch nicht mit Generika gleichzustellen. [115]

113 Gemeinsamer Bundesausschuss. Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 04.04.2019 zur öffentlichen Anhörung zum Gesetzentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Drucksache 19/8753

114 Ramanan S, Grampp. G. Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing. *BioDrugs* 2014; 28:363-372

115 Groß, Steffen. Fachgebietsleiter mono- und polyklonale Antikörper, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (PEI), Vortrag bei House of Pharma in Frankfurt am Main am 3.9.2019, zitiert nach „Gesundheitsexperten sehen Optimierungsbedarf für Biosimilar-Regelungen im GSAV“, <https://www.mundipharma.de/gesundheitsexperten-sehen-optimierungsbedarf-fuer-biosimilar-regelungen-im-gsav/>, abgerufen am 18.03.2020.

Nichtsdestotrotz und aufgrund der Komplexität und inhärenter Mikrovariabilität unterliegen alle biologischen Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung. Arzneimittel, die unter zusätzlicher Überwachung stehen, werden seit 2013 in allen EU-Mitgliedstaaten mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Das schwarze Dreieck fordert Patientinnen und Patienten in besonderem Maße dazu auf, jeden Verdacht auf eine eventuelle Nebenwirkung beim Gebrauch des Arzneimittels zu melden. Sie können sich dazu an ihre Ärztin oder ihren Arzt wenden, aber Nebenwirkungen auch jederzeit direkt an die zuständige Behörde, wie z.B. das BfArM oder das Paul-Ehrlich-Institut melden.

Zur Erreichung dieses Ziels ist die gezielte Mithilfe der Ärzteschaft bei der Dokumentation und Weitergabe der Information erforderlich, denn nur so können aufgetretene unerwünschte Reaktionen einem bestimmten Herstellungsort und -verfahren bzw. einer bestimmten Charge zugeordnet werden. Die Bandbreite von unerwünschten Reaktionen aufgrund einer veränderten Immunogenität reicht von einer Antikörperbildung gegen das Arzneimittel ohne klinische Bedeutung bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Unverträglichkeitsreaktionen.

Für die gezielte Nachverfolgung von Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln im Rahmen der Pharmakovigilanz reicht die alleinige Angabe der Wirkstoffbezeichnung (International Nonproprietary Name, INN) daher nicht aus.

Damit einhergehend ist die lückenlose Dokumentation der Behandlung und Dokumentation der Chargennummer essenziell. [116]

Auch sind die Hersteller nach der Zulassung eines Biosimilars verpflichtet, Daten zur Langzeitsicherheit und Verträglichkeit im klinischen Alltag (real-life data) zu erfassen, z.B. auf der Grundlage der Einschreibung von Patienten in entsprechende Register. Die Erfassung der Therapie muss mit der Erfassung von weiteren Daten und Parametern zum Krankheitsverlauf des Patienten einhergehen, um valide Aussagen treffen zu können. Diese Daten liegen nur dem behandelnden Arzt vor und sind durch diesen über die Zeit in das Register einzuspeisen.

Dementsprechend vertritt die zuständige nationale Zulassungsbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, den Standpunkt, „dass die Therapieentscheidung des Arztes auf wissenschaftlichen Daten beruhen muss, insbesondere zur belegten hochgradigen Vergleichbarkeit eines Biosimilars zu seinem Originatorprodukt und der wissenschaftlichen Plausibilität aller in die Diskussion eingebrachten Daten.“ [117]

Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) erläutert zwar, dass die Entscheidung darüber, ob ein Austausch oder eine Substitution des Referenzarzneimittels mit dem Biosimilar erlaubt ist, auf nationaler Ebene getroffen wird. Nichtsdestotrotz lässt die EMA eine Präferenz für den Wechsel auf Basis einer individuellen Entscheidung des Arztes erkennen: „Eine Entscheidung über den Wechsel sollte der verschreibende Arzt im Gespräch mit dem Patienten und unter Berücksichtigung aller in dem Land geltenden Richtlinien in Bezug auf die Verschreibung und Anwendung von biologischen Arzneimitteln treffen.“ [118]

Dies deckt sich mit den Ausführungen in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf für die Position A, insbesondere den dort zitierten Informationen der EMA zum Wirkstoff Etanercept.

Der Position B1+B2 mangelt es dagegen an Belegen. Die in den tragenden Gründen postulierte Austauschbarkeit von im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln ist eben nicht durch die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars gegeben, weil für die Zulassung eben nur die hinreichende Vergleichbarkeit mit dem Referenzarzneimittel gegeben ist.

116 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>

117 Position des Paul-Ehrlich-Instituts zum Einsatz von Biosimilars, Stand 21.11.2019

118 European Medicines Agency (EMA), Biosimilars in der EU, Leitfadens für medizinische Fachkräfte 2019, S. 29

STADA

STADA betont, dass es in diesem Zusammenhang auch wichtig ist, dass nur dann gewitched werden darf, wenn genügend Evidenz dafür vorliegt, dass die Umstellung auf ein anderes, im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen ist, unbedenklich ist. [...]

Das absolute Mindestmaß an Evidenz, was für einen glaubwürdigen Switch seitens des Arztes erforderlich ist, sollte die vorherige Behandlungserfahrung des Arztes mit dem im Wesentlichen gleichen biotechnologischen Arzneimittel sein, das der Patient im Austausch erhält. Daher sollte ein ökonomisch motivierter Austausch zweier Biosimilars erst dann zulässig sein, wenn beide Biosimilars mindestens seit 3-4 Jahren zugelassen und in der Versorgung verfügbar sind und der betreffende Arzt auch ausreichend klinische Erfahrung mit diesen Substanzen erlangt hat. Hier ist zusätzlich die praktische Erfahrung zu berücksichtigen, dass sich viele Ärzte in der Praxis auf 1-2 Biosimilars konzentrieren werden und somit nicht den Austausch gegen jedwedes im Markt verfügbare Arzneimittel vor dem Patienten glaubhaft vertreten können. Deshalb sollte zudem die Einschätzung des Arztes, ob er den Wechsel aus nichtmedizinischen Gründen vor dem Hintergrund seiner Behandlungserfahrung glaubhaft vertreten kann, eine Rolle spielen. Der Einfachheit halber sollte der Arzt daher maximal einmal aus nichtmedizinischen Gründen auf ein preisgünstigeres Biosimilar umstellen sollen, jedoch nicht zwingend auf das preisgünstigste.

vfa

Der vfa begrüßt, dass in Position A eine Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar nur dann erfolgen darf, wenn ausreichend Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt.

Position B1/B2 ist abzulehnen, da sie dies explizit anders sieht und auch die Umstellung von Biosimilars untereinander ohne weiteres vorsieht.

4.2 Unterstützung von Position B1+B2

AkdÄ

In Position A wird die Forderung aufgestellt, dass bei Patienten mit einer erstmaligen Verordnung für ein Biosimilar eine einmalige Umstellung aus nicht medizinischen Gründen auf ein anderes Biosimilar, das auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen ist, erst dann erfolgen darf, wenn Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt. Als Evidenz dafür wird in den Tragenden Gründen u. a. angebracht, dass laut EMA ein Biosimilar ein günstigeres Sicherheitsprofil als sein Referenzarzneimittel aufweisen könne. Als Beispiel dafür wird die Zulassungsstudie für das Etanercept-Biosimilar Benepali® zitiert, in der nach 24 bzw. 52 Wochen unter dem Biosimilar etwa achtmal weniger Injektionsreaktionen als das Etanercept-Referenzarzneimittel Enbrel® aufgetreten seien^{119, 120}.

In die Studie wurden 596 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis eingeschlossen. Davon trat bis Woche 24 bei einem Patienten (0,3 %) unter Benepali® vs. 17 Patienten (5,7 %) unter Enbrel® mindestens eine Injektionsreaktion auf. Bis Woche 52 wurde zudem bei zwei Patienten (0,7 %) unter Benepali® und bei keinem weiteren Patienten unter Enbrel® mindestens eine Injektionsreaktion berichtet. Keine Infusionsreaktion war schwerwiegend, allerdings brachen unter Enbrel® mehr Patienten die Therapie deswegen ab (1,3 % vs. 0,3 %) ¹²¹. Im Vergleich dazu traten Injektionsreaktionen bei 4,9 % der Patienten

119 Emery P et al. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (12): 2093-2101

120 Emery P et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 51-57

121 European Medicines Agency (EMA). Benepali® - Etanercept. Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/benepali-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 9. März 2020). London, 17. November 2015.

unter Erelzi® (der zweite Biosimilar zu Etanercept) vs. 14,2 % unter Enbrel® bei Patienten mit Plaque-Psoriasis auf. Keine Infusionsreaktion war schwerwiegend oder führte zu einem vorzeitigen Therapieabbruch¹²². Zu beachten ist zudem, dass unter dem HGLT-Term* „Infusionsreaktionen“ einige verschiedene Reaktionen einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung zusammengefasst werden.

Die Immunogenität ist ein wichtiger Sicherheitsaspekt bei biologischen – daher auch bei biosimilaren – Arzneimitteln aufgrund ihrer Größe und molekularen Komplexität. Sie wird jedoch durch Faktoren des Patienten (z. B. individuelle Immunantwort, Immunsuppression, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Alter, Begleittherapie), der Erkrankung (z. B. Krankheitsstadium) und des Arzneimittels (z. B. galenische Formulierung, Applikationsweg, Dosis) beeinflusst. So treten Injektionsreaktionen häufig bei der Verabreichung von Etanercept auf; die Inzidenz ist allerdings u. a. abhängig von der Indikation: Für Enbrel® wurden solche Reaktionen bei etwa 30 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei 13,6 % der Patienten mit Plaque-Psoriasis beschrieben¹²³.

Zudem ist die Immunogenität bzw. das Auftreten von Infusionsreaktionen nur ein Aspekt des Sicherheitsprofils von Biologika. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Etanercept sind – neben Injektionsreaktionen – Infektionen wie u. a. der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion. Schwerwiegende Infektionen wie Abszesse, Erysipel, Cholezystitis, Endokarditis, Gastroenteritis, Hepatitis B, Herpes zoster, Osteomyelitis, Peritonitis, Pneumonie und Pyelonephritis können unter der Behandlung mit Etanercept auftreten. Die Inzidenz der Infektionen war in den Zulassungsstudien unter Benepali® bzw. Erelzi® im Vergleich zu Enbrel® vergleichbar, genauso wie die Inzidenz der schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie der Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen^{26, 124}.

Damit liegt zwar keine direkt vergleichende Evidenz dazu vor, wie sich die Sicherheitsprofile zweier Biosimilars zueinander verhalten, allerdings ist eine gute Evidenzbasis durch die Zulassungsstudien verfügbar, die es erlaubt, die Biosimilars über den „Brückenkomparator“ Referenzarzneimittel indirekt zu vergleichen. Das Sicherheitsprofil eines Biosimilars anhand der „reinen“ Inzidenz einer bestimmten Nebenwirkung als besser zu beurteilen, ist wissenschaftlich nicht korrekt und deshalb weder sachgerecht noch zulässig. Die AkdÄ widerspricht deshalb entschieden der Aussage, es gäbe Biosimilars mit einem besseren Sicherheitsprofil als das Referenzarzneimittel und Biosimilars mit einem Sicherheitsprofil, das demjenigen des Referenzarzneimittels entspricht. Während der Zulassung von Biosimilars wird eindeutig belegt, dass zwischen einem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich Sicherheit und Immunogenität bestehen.

HEXAL

Unter den [...] Voraussetzungen eines umfassenden Gespräches über die notwendigen Gründe der Umstellung und gegebenenfalls der Demonstration der Applikation, kann eine Umstellung gleicher Biosimilars untereinander ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Es muss in der uneingeschränkten Therapiehoheit und -verantwortung des Arztes liegen, eine derartige Umstellung aus notwendigen patientenindividuellen Gründen wann immer nötig zu veranlassen.

122 European Medicines Agency (EMA). Erelzi® - Etanercept. Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/erelzi-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 21. April 2017). London, 17. November 2015.

123 Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation "Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen". https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/011927_freigabe.pdf. Stand: November 2019.

124 Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranaukaite A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasieni R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (12): 2093-2101.

* High Level Group Term, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Hierarchie zur Gruppierung von Reaktionen, die basierend auf Anatomie, Pathologie, Physiologie, Ätiologie oder Funktion verbunden sind, dient der Erfassung von Nebenwirkungen in der Pharmakovigilanz.

4.3 Weitere

MEDICE

Die Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar kann auch beim selben Referenzarzneimittel medizinisch kritisch sein und die Patientensicherheit gefährden. Das möchten wir Ihnen gerne anhand eines Beispiels erläutern:

Sowohl das von uns ausgetobene Epoetin alfa als auch das zu einem späteren Zeitpunkt eingeführte Epoetin zeta sind mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel (Erypo®) mit dem Wirkstoff Epoetin alfa zugelassen. Epoetin zeta hat nicht ohne Grund eine abweichende Wirkstoffbezeichnung erhalten. Eine Umstellung aus nicht medizinischen Gründen zwischen Epoetin alfa- und Epoetin zeta-Biosimilars ist daher problematisch. Eine hinreichende Vergleichbarkeit ist nicht gegeben.

Zur medizinischen Begründung:

Im Gegensatz zu chemisch synthetisierten Generika stellen die Nachfolgeprodukte von Biopharmazeutika aufgrund ihrer komplexen dreidimensionalen Proteinstruktur und ihres aufwändigen biotechnologischen Herstellungsprozesses keine identischen Kopien der Originatoren dar. Die EMA hat daher ein komplexes Procedere für die Prüfung und den Nachweis der Vergleichbarkeit von Biosimilars mit ihren Referenzarzneimitteln definiert, welches unter anderem toxikologische, pharmakokinetische sowie klinische Pivotal-Studien umfasst [125].

Die Biosimilar-Guidelines sehen im Rahmen der Zulassungsverfahren den Nachweis der therapeutischen Vergleichbarkeit eines jeden Biosimilars mit dem jeweiligen Referenzarzneimittel vor. Art und Umfang der klinischen Vergleichsstudien unterschieden sich zwischen den unterschiedlichen Biosimilar-Zulassungen deutlich, hier beispielhaft dargestellt für das klinische Entwicklungsprogramm der Biosimilars SB309 (Retacrit, Pfizer) und HX575 (Abseamed, MEDICE):

Tabelle 1: Phase III Pivotal-Studien der Biosimilars SB309 [126] und HX575 [127] gegen ERYPO (Epoetin alfa)

Biosimilar	Studie	Indikation	Anwendung	Charakterisierung
HX575	2003-29-INJ-9	Therapie der renalen Anämie bei Hämodialysepatienten	i.v.-Gabe	Pivotalstudie; Dosiseinstellungs- (Wochen 1-24) und Erhaltungstherapie-Studie (Wochen 25-28)
HX575	2003-31-INJ-11	Therapie der Chemotherapie-assoziierten Anämie	s.c.-Gabe	Supportivstudie
SB309	411-54-04-05	Therapie der renalen Anämie bei Hämodialysepatienten	i.v.-Gabe	Pivotalstudie; Dosiseinstellung
SB309	411-54-04-04	Therapie der renalen Anämie bei Hämodialysepatienten	i.v.-Gabe	Pivotalstudie; Erhaltungstherapiestudie
SB309	441-54-04-46	Therapie der Chemotherapie-assoziierten Anämie	s.c.-Gabe	Supportivstudie

125 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1

126 Scientific Discussion Retacrit (SB309). EMA CHMP https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/retacrit-epar-scientific-discussion_en.pdf (abgerufen am 10.03.2020)

127 Scientific Discussion Abseamed (HX575). EMA CHMP https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/abseamed-epar-scientific-discussion_en.pdf (abgerufen am 10.03.2020)

Darüber hinaus wiesen die einzelnen Vergleichsstudien deutliche Unterschiede im Hinblick auf Ein-/Ausschlusskriterien, Studienendpunkten und Studienergebnissen auf, wie die nachfolgende Tabelle darstellt:

Tabelle 2: Gegenüberstellung der pivotalen Dosiskorrekturstudien der Biosimilars SB309 [126] und HX575 [127] gegen ERYPO in der Behandlung der renalen Anämie

Parameter	SB309 (Studie 411-54-04-05)	HX575 (Studie 2003-29-INJ-9)
Patienten	<ul style="list-style-type: none"> - Klinisch stabile Hämodialysepatienten - Baseline Hb < 9 g/dl - ERYPO-Dosis < 600 IE/kg/Woche 	<ul style="list-style-type: none"> - Klinisch stabile Hämodialysepatienten - Baseline Hb 10-13 g/dl - Stabile ERYPO-Dosis < 300 IE/kg/Woche
Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - 1000-2000 IE 3x wöchentlich - Titration, um Hb-Konzentration zwischen 10 und 13 g/dl zu halten 	<ul style="list-style-type: none"> - Initiale Dosis entsprechend ERYPO-Vortherapie (1:1 Umstellung) - Titration, um Hb-Konzentration zwischen 10 und 13 g/dl zu halten
Primäre Endpunkte	In Behandlungswochen 21-24: <ul style="list-style-type: none"> - Durchschnittliche wöchentliche Epoetin-Dosierung - Durchschnittliche Hb-Konzentrationen 	In Behandlungswochen 25-28: <ul style="list-style-type: none"> - Durchschnittliche Hb-Änderung gegenüber Baseline
Äquivalenzdefinition	<ul style="list-style-type: none"> - Epoetin-Dosierung: ± 14 IE/kg/Woche - Hb: ± 1 g/dL 	<ul style="list-style-type: none"> - Hb: $\pm 0,5$ g/dl
Ergebnisse	Epoetin-Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> - SB309: $182,20 \pm 118,11$ g/dl - ERYPO: $166,14 \pm 109,85$ g/dl - 95% Konfidenzintervall (-3,21; 35,34 IE/kg/Woche); keine Dosis-Äquivalenz Hb-Werte: <ul style="list-style-type: none"> - SB309: $11,61 \pm 1,27$ g/dl - ERYPO: $11,63 \pm 1,37$ g/dl - 95% Konfidenzintervall (-0,245; 0,201 g/dl); Äquivalenz dargestellt	Änderung der Hb-Konzentrationen: <ul style="list-style-type: none"> - HX575: $0,147 \pm 0,092$ g/dl - ERYPO: $0,063 \pm 0,117$ g/dl - Punktschätzer (95% KI): $0,084$ g/dl (-0,170; 0,338); Äquivalenz dargestellt

Die Gegenüberstellung des Studienprogramms für die Zulassung der beiden Biosimilars deckt auf, wie unterschiedlich die Zulassungsstudien konzipiert waren. Beide Biosimilars haben im Rahmen der Zulassungsstudien die Vergleichbarkeit zum Originator ERYPO hinreichend darstellen können. Dies bedeutet jedoch nicht, dass auf Basis der verfügbaren Daten, die direkte Vergleichbarkeit der beiden Biosimilars gegeben ist. Die unterschiedlichen Endpunkte und Äquivalenzkriterien erschweren den direkten Vergleich der Biosimilars und die therapeutische Vergleichbarkeit wurde definitiv nicht dargestellt. Die Umstellung der verschiedenen Biosimilars sollte daher erst dann erfolgen, wenn ausreichende Evidenzen die Unbedenklichkeit der Umstellung direkt belegt haben.

Die Zulassungsstudien von SB309 und HX575 legen zudem Unterschiede im Hinblick auf die wirksame Dosierung der Biosimilars nahe, da für SB309 im direkten Vergleich zum Originator keine Dosisäquivalenz dargestellt werden konnte. Eine Untersuchung von Reichel et al. [128]

128 Reichel H., Duttlinger J., Fliser D., Lonnemann G. Epoetin biosimilar therapy of renal anemia in German hemodialysis patients – Comparison of epoetin alfa and epoetin zeta – Poster, 55th ERA-EDTA Congress Kopenhagen, Dänemark, 24. - 27. Mai 2018

legt nahe, dass die im klinischen Entwicklungsprogramm der Biosimilars aufgetreten Diskrepanzen durchaus mit klinisch relevanten Unterschieden in der Wirksamkeit und Dosierung der Biosimilars im Behandlungsalltag in Zusammenhang stehen. Reichel et al. [128] haben in einer retrospektiven, nicht-interventionellen Analyse zur Ermittlung klinischer Einflussfaktoren auf die Dosierung von Biosimilars Behandlungsdaten von über 14.000 Hämodialysepatienten aus 165 DN-Zentren (Datenbank QuaNT) erhoben. Die Patientenkohorte bestand aus 11.463 Patienten (81,3 %) unter Epoetin alfa und 2.641 Patienten (18,7 %) unter Epoetin zeta. Als Outcome konnten Entzündungen (CRP), der Dialysezugang (Katheter), Eisenmedikation, Mangelernährung (niedriges S-Albumin), geringe Eisenspeicher (TSAT) und niedriger Hb-Wert sowie die Art des Erythropoietin-Biosimilars (alfa oder zeta) als unabhängige Einflussfaktoren für höhere Epoetin-Dosierungen ermittelt werden. Hierbei lagen bei Epoetin zeta signifikant höhere Dosen vor, als bei Epoetin alfa. Die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu einer höheren Epoetin Dosisgruppe war signifikant höher unter Epoetin zeta: 20,6 % für die Dosisgruppe 5.000 – 10.000 IE/Woche und 25,2 % für die Dosisgruppe > 10.000 IE/Woche [128].

Höhere Epoetin-Dosen resultieren zum einen in gesteigerten Kosten für das Gesundheitssystem. Zum anderen haben verschiedene Studien, unter anderen eine große japanische Studie mit knapp 200.000 Hämodialysepatienten [129], steigende Mortalitätsraten bei steigenden Erythropoietin-Dosen belegt. Deswegen sollte eine Bewertung der benötigten Epoetin-Dosen zur Aufrechterhaltung der Hämoglobin-Zielwerte unter verschiedenen Epoetin-Biosimilars nicht außer Acht gelassen werden.

Die Umstellung von einem Biosimilar auf ein Biosimilar mit demselben Referenzarzneimittel ist nicht trivial. Hinweise zu einer derartigen Umstellung sind aus unserer Sicht daher abzulehnen.

Sollte der G-BA dennoch Hinweise zur Umstellung von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar mit demselben Referenzarzneimittel beschließen, so fordern wir hilfsweise, dass eine Umstellung erst dann erfolgen darf, wenn ausreichende Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander direkt belegt.

Bewertung von 4.1, 4.2 und 4.3:

Die Stellungnehmer führen aus, dass eine Umstellung von Biosimilars, die bezugnehmend auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind, untereinander erst bei Vorliegen entsprechender Evidenz erfolgen soll. Diese Evidenz liege derzeit nicht vor, es gebe nur Fallserien und kleinere Studien; die für die Zulassung vorzulegenden Studien seien keine Umstellungsstudien. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sei nur eine einmalige Umstellung vertretbar. Welche Evidenzgrundlage dem Richtlinienentwurf zugrunde liege sei nicht nachvollziehbar, was nicht mit den Evidenzmaßstäben des G-BA vereinbar sei. Bei mehrfachem Wechsel seien Immunogenität (Entwicklung von anti drug antibodies (ADA)) und Therapieversagen nicht auszuschließen.

Sofern eine Umstellung von einem intravenös zu verabreichenden Wirkstoff ein subkutan verabreichbares Arzneimittel verfügbar ist, sei zu prüfen, ob hier die Umstellung von dem Arzneimittel vom selben Hersteller erfolgen muss.

Es wird ausgeführt, dass ein Arzt 3 bis 4 Jahre Erfahrung mit der Verordnung von Biosimilars haben müsse, bevor er ausreichend klinische Erfahrung habe um einen Patienten von einem auf das andere umzustellen; da Ärzte sich meistens auf 1-2 Biosimilars konzentrierten solle eine Umstellung aus nichtmedizinischen Gründen maximal einmalig erforderlich sein, wobei nicht zwingend auf das preisgünstigste umgestellt werden müsse. Dem ist entgegenzuhalten, dass durch die Zulassung von Biosimilars Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit als belegt gelten und insofern im Ausgangspunkt die ärztliche Therapiefreiheit einen Therapiewechsel abhängig von der Frage, ob es sich um ein chemisches Arzneimittel oder ein Biologikum

129 Sakaguchi Y., Hamano T., Wada A., Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis J Am Soc Nephrol 30: 1037–1048, 2019

handelt, ermöglicht. Zudem ist die verordnende Ärztin und der verordnende Arzt generell an das Wirtschaftlichkeitsgebot bei zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgestellten Verordnungen gebunden und hat sich dabei gemessen am Therapieziel an preisgünstigen Therapiealternativen zu orientieren. Darüber hinaus bewertet der G-BA die Umstellungspflicht speziell im Verhältnis von Biosimilars untereinander und zu ihren Referenzarzneimitteln 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.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass eine Umstellung von Biosimilars untereinander nicht möglich sei, da nicht alle Hersteller ihr Arzneimittel in Darreichungsformen für Kinder anbieten würden. Dem Einwand wird dahingehend zugestimmt, dass eine Umstellung nicht möglich ist, wenn ein Biosimilar nicht in der benötigten Wirkstärke verfügbar ist; Unterschiede in der Darreichungsform oder der Kombination aus Darreichungsform und Behältnis können in Einzelfällen ebenfalls gegen eine Umstellung sprechen. Die Möglichkeit von einer Umstellung abzusehen ergibt sich dabei aus § 40a Absatz 5.

Es wird bemängelt, dass in der Richtlinie nicht ausgeführt werde, wie die Überwachung der Patienten nach dem Switch erfolgen soll. Dem ist zu entgegnen, dass der notwendige Umfang der Überwachung nach einer Umstellung durch den Arzt in Abhängigkeit vom Patienten und Erkrankung festzulegen ist.

Es wird darauf hingewiesen, dass für jedes Biosimilar für die zulässige Mikroheterogenität ein Korridor in Bezug auf das Referenzarzneimittel definiert wird, der nicht mit dem anderer auf dasselbe Referenzarzneimittel beziehungsweise zugelassenen Biosimilars übereinstimmen muss.

Eine Stellungnehmerin sieht eine Vergleichbarkeit von Biosimilars über den „Brückenkompator“ Referenzarzneimittel als gegeben an. Sie betont hinsichtlich der Aussage, es gebe Biosimilars mit einem besseren Sicherheitsprofil als das Referenzarzneimittel, dass die Zulassung eines Biosimilars belege, dass zwischen einem Biosimilar und dem Referenzarzneimittel keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich Sicherheit und Immugenität bestünden.

Ein Stellungnehmer spricht sich gegen eine Umstellung zwischen unterschiedlichen Biosimilars die beziehungsweise auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind aus und stellt zur Begründung die Unterschiede zwischen den Wirkstoffen Epoetin alfa und Epoetin zeta dar. Bei Epoetin alfa und Epoetin zeta handelt es sich um Glykoproteine, die sich hinsichtlich ihrer Glykosylierung unterscheiden. Dem Einwand kann insoweit gefolgt werden, dass die Zulassungsbehörde hier eine Zulassung eines Biosimilars mit Referenzierung auf ein Arzneimittel mit abweichender Bezeichnung der Wirkstoffmodifikation erteilt hat. Dies führt zu der Konstellation, dass sowohl ein Epoetin alfa-haltiges Biosimilar als auch ein Epoetin zeta-haltiges Biosimilar mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Epoetin alfa zugelassen sind. Für Arzneimittel sowohl mit dem Wirkstoff Epoetin alfa und Epoetin zeta hat die Zulassungsbehörde festgestellt, dass sie ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweisen wie das Epoetin alfa-haltige Referenzarzneimittel. Zu der Studie Reichel [128] liegt ein Kongressposter vor. Aus diesem leitet der Stellungnehmer ab, dass höhere Dosierungen von Epoetin zeta notwendig wären als von Epoetin alfa. Eine Beurteilung der methodischen Qualität der Studie kann vor dem Hintergrund fehlender Informationen nicht erfolgen und ein Unterschied hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte oder der notwendigen Dosierung nicht abgeleitet werden. Gemäß aktueller Fachinformationen bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der Dosierung von Epoetin alfa- und Epoetin zeta-haltigen

Arzneimitteln [130,131,132]. Dem Einwand wird nicht gefolgt. Aufgrund der durch die Zulassung festgestellten Vergleichbarkeit ist auch eine Umstellung zwischen Epoetin alfa- und Epoetin zeta-haltigen Arzneimitteln sachgerecht.

Nach § 40a Absatz 4 kann eine Umstellung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Einerseits soll die ärztliche Auswahl der Arzneimittel bei der Verordnung von Arzneimitteln generell wie auch bezogen auf die Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nicht eingeschränkt werden. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf das selbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist darüber hinaus davon ausgehen, dass mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist. Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Umstellung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt. Siehe hierzu auch Bewertung der Einwände 1.2 und 7.7.

Wenn eingewendet wird, dass nach den FDA Kriterien für „Interchangeability“ (Substitution durch Apotheken) bislang für kein Biosimilar die Austauschbarkeit belegt worden ist, so ist dem entgegenzuhalten, dass die Vorgaben der FDA nicht für die Arzneimittelversorgung in Deutschland einschlägig sind und außerdem die vorgesehene Regelung in § 40a der Arzneimittel-Richtlinie die Umstellung durch behandelnde Ärzte betrifft und nicht die Substitution durch Apotheken.

Die Stellungnehmenden weisen zudem darauf hin, dass EMA sowie PEI keine Entscheidung bezüglich der Substitution durch Apotheken treffen; auch hierzu ist anzumerken, dass die vorgesehene Regelung nicht die Substitution durch Apotheken betrifft (siehe hierzu Bewertung der Einwände unter 1.1).

Ein Stellungnehmer weist darauf hin, dass aktuell unklar sei, wie und wann Auskünfte durch den G-BA bei Bundesoberbehörden eingeholt werden. Der Einwand erfolgt vor dem Hintergrund, dass der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde erhält. Das Nähere zum Austausch mit den zuständigen Bundesoberbehörden wird in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt werden.

Es wird in den Stellungnahmen darauf hingewiesen, dass die Dokumentation des Arzneimittels das der Patient erhält auch inklusive der Chargenbezeichnung erfolgen soll. Hierzu wird auf die Bewertung der Einwände unter 7.6 verwiesen.

5. Einwände zu § 40a Absatz 5

5.1 Unterstützung von Position A

AbbVie

Gemäß G-BA Verfahrensordnung sollen Therapiehinweise „differenzierte Beschreibungen der Anforderungen an eine wirtschaftliche Verordnungsweise sowie qualitätsgesicherte Anwendung“ (Kapitel 4, 2. Abschnitt; §15 (1) 1.1 G-BA VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019)) beinhalten. Ferner heißt es, dass Feststellungen zur wirtschaftlichen und zweckmäßigen Auswahl der Arzneimitteltherapie getroffen werden (sollen), insbesondere (...) zur medizinischen Notwendigkeit und der Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlungen in Frage kommenden Patientengruppen (Kapitel 4, 2. Abschnitt; §15 (1) 1.1 G-BA VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019)).

130 Fachinformation ERYPO FS, Stand März 2019
131 Fachinformation Abseamed, Stand September 2019
132 Fachinformation Retacrit, Stand August 2019

Diesen Verfahrensvorgaben kommt nur die vorgelegte Position A nach. Position B ist derzeit so unkonkret formuliert, dass es dem Ansinnen entsprechend der G-BA Verfahrensordnung nicht nachkommen würde.

Aufgrund der für die verordnenden Ärzte und Patienten neuen Therapieentscheidung und im Sinne der Zielsetzung der Therapiehinweise erachten wir eine möglichst explizite Nennung im Sinne der Patientensicherheit als zwingend notwendig.

Grundsätzlich schlagen wir zur Position A noch weitere ergänzende Punkte vor:

Bestimmte Patientengruppen sollten im Hinblick auf Umstellungen besonders sensibel betrachtet werden. Dazu gehören im Besonderen:

- Kinder und Heranwachsende
- Schwangere und Stillende
- chronisch Kranke
- multimorbide Patienten
- Patienten mit Polymedikation
- Patienten in der Induktionsphase der Therapieeinleitung
- gleiche Applikationsformen: wegen unterschiedlicher Applikationshilfen (Selbstinjektoren) müssen selbst gleiche Applikationswege als unterschiedlich angesehen werden, wenn nicht-identische Selbstinjektoren zum Einsatz kommen. Diese Injektoren / Applikatoren müssen von ärztlichem Personal geschult und deren Schulung entsprechend dokumentiert werden.

AMGEN

Die explizite Auflistung der patientenindividuellen Aspekte im Beschlusstext, die gegen eine Umstellung von einem Biopharmazeutikum auf ein anderes sprechen, wird begrüßt.

BIO Deutschland

BIO Deutschland begrüßt ausdrücklich die Möglichkeit, dass die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung absehen kann. Die Ergänzung um Aspekte (beispielhafte nicht abschließende Aufzählung), die diese Entscheidung tragen können, bietet der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt Rechtssicherheit.

Biogen

Ergänzend zu Aspekten der unterschiedlichen Applikationsorte, -wege und -häufigkeiten sollen ebenfalls Unterschiede im Applikationssystem, der Produkthaltbarkeit sowie Hinweise auf mögliche Allergien aufgeführt werden. Da viele Biologika vom Patienten selbst appliziert werden, stellt eine ausführliche Information des Patienten über die jeweiligen Applikationssysteme einen wichtigen Teil des vorher genannten Arzt-Patienten-Gesprächs dar. So wurde bereits im Stellungnahmeverfahren zum GSAV z. B. von der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auf die Unterschiede in den Applikationsformen hingewiesen: „Die Applikation erfolgt mit einem Applikationssystem (Device), das sich deutlich von Produkt zu Produkt unterscheidet.“ [39].

Bei der Information des Patienten über eine Umstellung ist die Verwendung eines Demonstrationsgeräts des jeweiligen Applikationssystems sinnvoll. Diese Demonstrationsgeräte werden von den jeweiligen Herstellern zur Verfügung gestellt.

In Position A wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass ein Biosimilar ein günstigeres Sicherheitsprofil besitzen kann, als das Referenzarzneimittel. So zeigten sich nach 24 bzw. 52 Wochen beim Etanercept Biosimilar Benepali® ca. achtmal weniger Reaktionen an der

Injektionsstelle als beim Referenzarzneimittel Enbrel® [119,120]. Auch solche Aspekte sollen in die Anlage 5 [Anm.: Absatz 5] mit aufgenommen werden.

Weiterhin soll explizit klargestellt werden, dass die Aufzählung von patientenindividuellen und erkrankungsspezifischen Aspekten in Anlage 5 [Anm.: Absatz 5] nur beispielhaft ist und der Arzt jederzeit unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation von einer Umstellung absehen kann. Eine Beschränkung auf „medizinische und therapeutische Gründe“, wie in Position B1+B2 dargestellt, darf nicht erfolgen. Dies wird auch vom G-BA unterstützt, wie aus der Pressemitteilung zur Substitutionsausschlussliste klar wird: „... für jeden Arzt [sollte] die Möglichkeit [bestehen], die gegenseitige Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel aufgrund patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen.“ [133]

DGHO

Einigkeit besteht darin, dass keine Umstellung erfolgt, wenn patientenindividuelle oder krankheitsspezifische Aspekte dagegensprechen. Die Position A definiert allerdings Fälle, in denen kein Wechsel erfolgen soll, während die Position B1/B2 dies offenlässt. Diese Definitionen können bei späteren Wirtschaftlichkeitsprüfungen hilfreich sein. Ein Katalog ist daher sinnvoll und dient der Rechtssicherheit des Arztes. Sehr wichtig ist, dass der Katalog nicht abschließend ist. Beispiele sind bereits in Position A erwähnt.

BPI

Position A wird befürwortet. Die beispielhafte Aufzählung von Aspekten, die gegen eine Umstellung sprechen, kann für die Entscheidungsfindung der Ärzte hilfreich sein. Dabei muss jedoch in der Folgezeit darauf geachtet werden, dass in den Verträgen zwischen Leistungserbringern und Kostenträgern diese Aufzählung keinen abschließenden Charakter erhält, damit künftig auch weitere durch die Praxis festgestellte Gründe eine Anerkennung finden können.

Zudem ist es zum besseren Verständnis der angegebenen Beispiele hilfreich, dass

a) beim Punkt „unterschiedliche Applikationshäufigkeiten“, z.B. begründet durch die „Freisetzungskinetik“, das Wort „Freisetzungskinetik“ durch „Pharmakokinetik“ ausgetauscht wird.

Zu begründen ist dies damit, dass hier nicht allein auf die Freisetzung fokussiert werden sollte, sondern vielmehr der Aspekt der Pharmakokinetik berücksichtigt wird, wie beispielsweise die Halbwertszeit des Arzneimittels.

b) der Punkt „Unterschiedliche pharmazeutische Formulierung“ hinzugefügt wird.

Biosimilars verwenden teilweise andere pharmazeutische Formulierungen, zum Beispiel aufgrund eines Patentschutzes. Andere Hilfsstoffe müssen verwendet werden. Dies kann beim umgestellten Patienten zu bislang nicht beobachteten Reaktionen führen. Dies sollte im Vorfeld einer Umstellung berücksichtigt werden.

Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)

Der BVDD begrüßt grundsätzlich die Möglichkeit, unter bestimmten Umständen nicht umstellen zu müssen. Die Komplexität der vorgeschlagenen Vorgehensweise ist jedoch für die Anwendung im Einzelfall in der Praxis kaum umsetzbar und wird erkennbar in Prüfsituationen zu erheblichen Diskussionen und unterschiedlichen Auslegungen führen. Beispiel: „Sind die für die Patientin oder den Patienten benötigten Wirkstärken nicht verfügbar, so kann dies ebenfalls gegen eine Umstellung sprechen.“ Wie soll in Zukunft vom Arzt

133 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Pressemitteilung zum Substitutionsausschluss: Zweite Tranche von Arzneimitteln gelistet [Zugriff: 13.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-614/14-2016-04-21-AM_SAL-2-Tranche.pdf

nachgewiesen werden, dass ein Wirkstoff nicht verfügbar war? In der Region, in der vom Patienten bevorzugten Apotheke, in den nächsten 2 Wochen? Soll der Apotheker dazu eine schriftliche Mitteilung an den Arzt machen?

Auch eine „instabile Therapiesituation“ ist nicht definiert und wird künftig unterschiedlich ausgelegt.

Um eine derartige Regelung zumindest einigermaßen justiziabel und sicher für den Verordner zu machen, ist unbedingt eine demonstrative Liste von Tatbeständen wie in der Position A vorzusehen.

HEXAL

Hier sehen wir eine Auflistung beispielhafter Aspekte, die gegen eine Umstellung sprechen können, wie in Position A dargestellt, als sehr sinnvoll an, zudem diese Beispiele auch in den tragenden Gründen der Position B1+B2 aufgeführt und argumentativ belegt werden. Durch diese Auflistung wird dem behandelnden Arzt eine Eindeutigkeit und Sicherheit in seiner Entscheidung für die Therapie und den Einsatz eines geeigneten Medikamentes gegeben.

Ipsen

Eine beispielhafte Aufführung von Gründen, die eine Ausnahme von der Umstellung darstellen können, ist positiv zu bewerten. So wird den Ärzten ermöglicht, patientenindividuell mit einem Mindestmaß an Sicherheit zu entscheiden, welche Kriterien auch aus Sicht des G-BA entscheidungsrelevant sind.

Mylan

Obwohl keine klinisch relevanten Unterschiede bzgl. Wirksamkeit, Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen dem Wirkstoff im Referenzprodukt und seinen Biosimilars zu verzeichnen sind, gibt es sehr wohl Unterschiede zwischen den verschiedenen Darreichungen der Biosimilars und des Referenzprodukts, die durchaus von Bedeutung sein können und bei der Wahl eines Produktes beachtet werden sollten. Diese betreffen sowohl die Zusammensetzung der Lösung, in denen der Wirkstoff vorliegt, als auch die Applikationsform in Bezug auf Anwendung/Funktionsweise/Handhabung z.B. eines Pens (2-Schritt-, 3-Schritt-Applikation) sowie dessen Beschaffenheit/Material (Latex).

Die Unterschiede in der Zusammensetzung der Lösung seien hier beispielhaft für alle derzeit im deutschen Markt verfügbaren Adalimumab Präparate gezeigt:

Eigenschaften	Humira®	Hulio®	Amgevita®	Imraldi®	Idacio®	Hyrimoz®
Latex	Nein	nein	ja	nein	nein	ja
Citrat	Nein	nein	nein	ja	ja	ja
Handhabung des Pens	Applikation in 3 Schritten	Applikation in 2 Schritten	Applikation in 3 Schritten	Applikation in 2 Schritten	Applikation in 3 Schritten	Applikation in 2 Schritten

Insbesondere relevant sind diese Unterschiede z.B. bei Allergien und Unverträglichkeiten. Unterschiede in der Formulierung der Injektionslösung können durchaus von klinischer Relevanz sein. Z. B. ist zu Citrat bereits seit mehreren Jahren bekannt, dass Citrat haltige Arzneimittelformulierungen im Vergleich zu Citrat Freien Formulierungen mehr Schmerzen an der Injektionsstelle verursachen können.

Reaktionen an der Injektionsstelle spielen z.B. auch eine wichtige Rolle bei der Therapieadhärenz der Patienten, Schmerzen an der Injektionsstelle können die Therapieadhärenz negativ beeinflussen

Dies alles setzt eine genaue Kenntnis der Präparate, Kommunikation und Schulung jedes Patienten vor jeder Umstellung voraus und beeinflusst die Entscheidung, welches verfügbare Präparat eingesetzt werden kann.

Eine konkretisierende, nicht abschließende Aufzählung von Gründen, unter denen von einer Umstellung abgesehen werden kann, erleichtert den Ärztinnen und Ärzten daher eine Begründung im Falle einer Prüfung durch die Kostenträger.

Wir unterstützen daher die Position A.

Progenerika

Den Ausführungen der Tragenden Gründe ist zu entnehmen, dass auch die „Position B1+B2“ die Auffassung vertritt, dass unterschiedliche Anwendungsmodalitäten einer Umstellung entgegenstehen können. Um die Anforderungen der AM-RL an Ärztinnen und Ärzte transparent zu formulieren und damit Verordnungssicherheit zu ermöglichen, sollten - wie in Absatz 5 („Position A“) vorgesehen - mögliche Gründe, die abhängig von der konkreten Patientensituation gegen eine Umstellung sprechen können, auch explizit angeführt werden.

Die Gründe, die gegen eine Umstellung sprechen können, sollten nicht wie in „Position B1+B2“ formuliert auf „medizinische und therapeutische Gründe“ beschränkt werden. Vielmehr sollte *„für jeden Arzt die Möglichkeit [bestehen], die gegenseitige Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel aufgrund patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auszuschließen“* – eine zutreffende Wortwahl, wie sie auch schon in der Pressemeldung des G-BA zur Substitutionsausschlussliste gewählt wurde [134].

Teva

Den Tragenden Gründe zur AM-RL Änderung kann entnommen werden, dass unterschiedliche Anwendungsmodalitäten einer Umstellung entgegenstehen können, dies spiegelt alle angegebenen Positionen wieder. Zur Stärkung der Verordnungssicherheit unterstützt Teva die Position A, welche vorsieht mögliche Gründe, die abhängig von der konkreten Patientensituation gegen eine Umstellung sprechen explizit anzuführen. Eine transparente Darstellung möglicher Situationen, über die Formulierung „aus medizinischen und therapeutischen Gründen“ hinaus, ist empfehlenswert. Eine solche Darstellung kann selbstverständlich nicht als abschließend angesehen werden, sondern muss immer weitere patientenindividuelle und erkrankungsspezifische Aspekte zulassen.

vfa

Der vfa begrüßt ausdrücklich, dass Position A im Beschlusstext konkret auf patientenindividuelle Aspekte eingeht, die gegen eine Umstellung von einem Biopharmazeutikum auf ein anderes sprechen können. So werden unterschiedliche Applikationshilfen und unterschiedliche Anwendungsmodalitäten u.a. explizit erwähnt. An dieser Stelle sollte auch auf unterschiedliche Patientenbegleitprogramme hingewiesen werden. Ziel ist auch hier die Aufrechterhaltung der Adhärenz und somit ein bestmöglicher Therapieerfolg.

Position B1/B2 erwähnt lediglich allgemein die Möglichkeit, dass der Arzt aus medizinischen und therapeutischen Gründen von einer Umstellung absehen kann. In den Tragenden Gründen ist Position B zu entnehmen, dass Unterschiede im Hinblick auf die Darreichungsform

134 Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Pressemitteilung Nr. 14. Substitutionsausschluss: Zweite Tranche von Arzneimitteln gelistet. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-614/14-2016-04-21-AM_SAL-2-Tranche.pdf.
Abgerufen am: 26.02.2020

bzw. die Kombination aus Darreichungsform und Behältnis oder unterschiedliche Anwendungsmodalitäten der Arzneimittel nicht generell gegen eine Umstellung durch den Arzt sprechen sollen. Aus Sicht des vfa werden hier patientenindividuelle und erkrankungsspezifische Aspekte nicht hinreichend berücksichtigt. Position B ist deshalb abzulehnen.

5.2 Unterstützung von Position B1+B2

DGVS, Kompetenznetz Darmerkrankungen und bng

Die Alternative B1+B2 im Absatz 5 stellt klar dar, dass der Vertragsarzt aus medizinischen und therapeutischen Gründen unter Würdigung patientenindividueller und krankheitsspezifischer Aspekte von einer Umstellung auf ein Biosimilar absehen kann. Dies erscheint so ausreichend genug, um letztlich im Einzelfall die ärztliche Entscheidungsfreiheit

im einzelnen Fall gewährleisten zu können. In der Alternative A ergibt sich die ähnliche Aussage, aber es sind hier noch ausführlich die möglichen unterschiedlichen Situationen dargestellt, die zu so einer Einzelfallentscheidung führen könnten. Es wird dadurch prinzipiell keine andere Situation dargestellt, es könnte dadurch nur unnötig zu einer Verunsicherung der Patienten kommen und ältere Diskussionen zu bestimmten Punkten, die durch Studien schon inzwischen abgesichert sind, wiederaufleben lassen.

5.3 Weitere

AkdÄ

Es ist zu begrüßen, dass der behandelnde Arzt unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung auf ein preisgünstiges Arzneimittel absehen kann.

In den Tragenden Gründen zu Position A werden beispielhaft Aspekte aufgeführt, die gegen eine Umstellung sprechen können. Die Aspekte der unterschiedlichen Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), der unterschiedlichen Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und der unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) werden allerdings lediglich ergänzend aufgeführt.

Diese Aspekte sind für Biosimilars aufgrund ihrer Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG nicht zutreffend, da die Dosierung, der Darreichungsweg und die Applikationsform von Biosimilar und Referenzarzneimittel identisch sein müssen. Deshalb ist die Aufnahme dieser Aspekte in den § 40a der AM-RL weder erforderlich noch zweckmäßig und damit entbehrlich. Auch die Begründung, dass damit möglichen zukünftigen Entwicklungen Rechnung getragen werden soll, ist aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar.

Bezüglich der Tragenden Gründen zu Position B1+B2 weist die AkdÄ darauf hin, dass Nebenwirkungen in der Vergangenheit nur dann als medizinischer Aspekt angesehen werden können, der gegen eine Umstellung auf ein bestimmtes, preisgünstiges Biosimilar spricht, wenn sie in der Vergangenheit unter diesem Biosimilar aufgetreten sind.

Ferring

Grundsätzlich ist die Regelung zu befürworten, da den Vertragsärzten weiterhin Behandlungsfreiheit zugestanden wird. Die beispielhafte Aufzählung in Position A kann für die Entscheidungsfindung der Ärzte hilfreich sein, jedoch muss in der Folgezeit vermieden werden, dass in den Verträgen zwischen Leistungserbringern und den Kostenträgern diese Aufzählung abschließenden Charakter erhält und weitere Gründe in der Zukunft keine Anerkennung finden.

Merck

Im Sinne des Patientenwohls sollen auch unterschiedliche Resultate in patientenrelevanten Endpunkten als mögliche Begründung gegen eine Umstellung auf ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel anerkannt werden.

Die Zulassungen der beiden Biosimilars für den Wirkstoff Follitropin alfa in Europa beruhen auf der therapeutischen Äquivalenz zu dem Referenzarzneimittel GONAL-f® hinsichtlich des primären Endpunktes „Anzahl gewonnener Eizellen“ während einer assistierten Reproduktionstherapie – ein akzeptierter Endpunkt der Wirksamkeit gemäß der spezifischen EMA Leitlinie.[135] Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate sowie Sicherheit wurden u.a. als sekundäre Endpunkte erfasst.

Ein systematischer Review und eine daraus folgende Meta-Analyse zeigen nun für GONAL-f® hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte einen Vorteil gegenüber Follitropin alfa Biosimilars: eine statistisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine klinische Schwangerschaft (RR 0,83, 95% CI: 0,71 – 0,96), eine um 18% höhere relative Lebendgeburtenrate (Biosimilars vs GONAL-f® RR 0,82, 95% CI: 0,70 – 0,97) und ein tendenziell selteneres Auftreten der gravierendsten Nebenwirkung, dem unter Umständen lebensbedrohlichen ovariellen Überstimulationssyndrom (Biosimilars vs GONAL-f® RR 1,30; 95% CI: 0,83 - 2.70).[136,137] Die Daten für diese Metaanalyse basieren auf den Publikationen der Zulassungsstudien zu den von der EMA zugelassenen Biosimilars und den auf clinicaltrials.gov präsentierten Ergebnissen einer US-amerikanischen Studie, die zu keiner Zulassung des betreffenden Biosimilars durch die FDA führte.[138]

Daher schlägt Merck folgende Änderung des Beschlusssentwurfs vor:

In der Aufzählung § 40a Absatz 5 AM-RL sollte der folgende Aspekt ergänzt werden:

„[...] unterschiedliche Resultate in patientenrelevanten Endpunkten, [...]“.

In der mündlichen Anhörung führt Merck aus, dass auch unterschiedliche Vorgaben für die Lagerung bei Referenzarzneimitteln und Biosimilars gebe.

Mundipharm

Die beiden Positionen sind inhaltlich komplementär, nicht konträr. Es wird daher angeregt, diese Positionen zu konsolidieren, so z.B. durch eine Fassung wie folgt:

Die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt kann aus medizinisch-pharmakologischen bzw. therapeutischen Gründen unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte wie auch von Präparatespezifika von einer Umstellung absehen.

Bewertung von 5.1, 5.2 und 5.3:

Ein Teil der Stellungnehmenden begrüßt die Aufzählung von Aspekten, die gegen eine Umstellung sprechen, betonen aber, dass diese Aufzählung nicht abschließend sein dürfte und dies zu verdeutlichen sei. Es werden zudem folgende Ergänzungen der Aufzählung vorgeschlagen: günstigeres Nebenwirkungspotential, unterschiedliche Applikationssysteme/-wege, Darreichungsformen und pharmazeutische Formulierungen (z.B. Verwendung von Citrat), unterschiedliche und Produkthaltbarkeit, unterschiedliche Patientenbegleitprogramme

135 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH), EMA/CHMP/BMWP/671292/2010. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en.pdf

136 Longobardi S, Mol B, Chua SJ et al. A systematic review and meta-analysis comparing Biosimilar versus Originator Recombinant Follitropin Alfa in women undergoing IVF/ICSI. Data on file (Abstract)

137 Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Pharma-News. Ovarielle Stimulation mit Follitropin α - Biosimilars: Ähnlich ist nicht identisch. J Reproduktionsmed Endokrinol 2019; 16 (3)

138 ClinicalTrials.gov. Phase III Study Comparing Efficacy and Safety of AFOLIA vs Gonal-f® RFF in Women (35 to 42) Undergoing IVF. NCT01687712.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01687712?term=afolia&draw=2&rank=2&view=results>

sowie mögliche Allergien (z. B. gegen Latex). Zudem sollten Patientengruppen aufgeführt werden, die besonders sensibel betrachtet werden sollten: Kinder, Schwangere/Stillende, chronisch Kranke, multimorbide Patienten, Patienten mit Polymedikation und Patienten in der Induktionsphase.

Es wird der Einwand geäußert, dass in Position A der Aspekt „instabile Therapiesituation“ zu vage formuliert ist und unterschiedlich ausgelegt werden könne.

Ein Stellungnehmer weist darauf hin, dass beim Punkt „unterschiedliche Applikationshäufigkeiten“, z. B. begründet durch die „Freisetzungskinetik“, das Wort „Freisetzungskinetik“ durch „Pharmakokinetik“ ersetzt werden solle.

Eine Stellungnehmerin führt aus, dass die in Position A ergänzend genannten Aspekte unterschiedlichen Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), der unterschiedlichen Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und der unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) für Biosimilars nicht zutreffend seien und gestrichen werden sollten.

Es wird hinsichtlich des Aspekts „keine gleichwertige Erreichbarkeit der Dosierung mit den zur Verfügung stehenden Wirkstärken“ eingewendet, dass die Überprüfung der Verfügbarkeit für den Arzt nicht leistbar sei.

Eine Stellungnehmerin führt zu Position A aus, dass Nebenwirkungen nur einen Aspekt darstellen, der gegen ein Umstellen spreche, sofern sie unter dem konkreten Biosimilar auf das umgestellt werden solle in der Vergangenheit aufgetreten seien.

Eine Stellungnehmerin geht davon aus, dass es sich bei der Regelung um einen Therapiehinweis handle und die Maßgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Therapiehinweise auch in Absatz 5 anzuwenden seien. Die Maßgaben der VerfO wären nur bei Position A, nicht aber bei Position B1+B2 erfüllt. Dem Einwand wird nicht gefolgt, da es sich bei dem vorliegenden Regelungsauftrag nach § 129 Abs. 1a Satz 3 nicht um einen Therapiehinweis nach § 92 Abs. 2 SGB V handelt.

In einer Stellungnahme wird ausgeführt, dass eine Aufzählung von konkreten Aspekten nicht erforderlich sei, sondern vielmehr zu Verunsicherung führen könne.

Dem Einwand, dass unterschiedliche Lagerungsbedingungen gegen eine Umstellung sprechen, wird nicht gefolgt, da sich aus unterschiedlichen Lagerungsbedingungen keine therapeutischen Unterschiede ergeben.

Es wird in Stellungnahmen auf die Pressemitteilung des G-BA zur Substitutionsausschlussliste hingewiesen [134], in der die Möglichkeit für Ärzte beschrieben wird, die gegenseitige Ersetzung bei der Abgabe in der Apotheke durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel aufgrund patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte auf Grundlage von §§ 73 Abs. 5 Satz 2 i. V. m. 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 b) SGB V auszuschließen. Die Formulierung „*medizinische und therapeutische Gründe*“ in Position B1+B2 stehe dazu im Widerspruch. Den Stellungnahmen ist im Ausgangspunkt zuzustimmen, dass ein Ausschluss aufgrund patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte dem Vertragsarzt ebenso ermöglichen soll von einem Austausch im Einzelfall durch ein entsprechendes „aut idem-Kreuz“ wie auch von Umstellungen abzusehen. Dies kommt in der Formulierung der Würdigung patientenindividueller Aspekte zum Ausdruck, welche medizinischer oder therapeutischer Natur sein müssen. Dies ergibt sich aus den allgemeinen Anforderungen des Wirtschaftlichkeitsgebots, welches eine Ausrichtung der Therapie an möglichst preisgünstigen Therapiealternativen erfordert. 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. 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. Die Erwägung von einer Umstellung abzusehen, muss damit medizinisch bzw. therapeutisch begründbar sein.

Ein Stellungnehmer führt aus, dass auch Unterschiede bezüglich patientenrelevanter Endpunkte einen Aspekt darstellten, der als mögliche Begründung gegen eine Umstellung auf ein Biosimilar sprechen könne. Konkret wird eine höhere Anzahl von Schwangerschaften und ein selteneres Auftreten der Nebenwirkung ovarielles Überstimulationssyndrom unter dem Follitropin alfa-haltigen Referenzarzneimittel GONAL-f als unter Biosimilars postuliert. Zu der hierzu zitierten Metaanalyse Longobardi et al. wird ein Abstract [136] sowie ein Bericht über die Studie [137], aber keine Studienpublikation vorgelegt. Eine Beurteilung der methodischen Qualität der Studie, unter Berücksichtigung zum Beispiel der genauen Auswahlkriterien der einbezogenen klinischen Studien und des Risikos der Verzerrung über Studien hinweg, kann vor dem Hintergrund fehlender Informationen nicht erfolgen und ein Unterschied hinsichtlich patientenrelevanter Punkte nicht abgeleitet werden. Für die Follitropin alfa-haltigen Biosimilars Ovaleap und Bemfola ist die europäische Zulassungsbehörde EMA im jeweiligen Zulassungsverfahren zu dem Ergebnis gekommen, dass diese mit GONAL-f jeweils ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweisen [139, 140]. Siehe auch Bewertung der Einwände zum 1. Absatz, Unterstützung von Position A. Relevante und methodisch adäquat nachgewiesene Unterschiede bezüglich patientenrelevanter Endpunkte würden zudem einer therapeutischen Vergleichbarkeit entgegenstehen und daher durch eine entsprechende Regelung des G-BA vom Umstellungsgebot wirkstoffbezogen ausgenommen.

Ein Stellungnehmer sieht keinen inhaltlichen Unterschied zwischen den beiden Positionen und schlägt vor sie zusammenzuführen.

Unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation kann ein Absehen von einer Umstellung gerechtfertigt sein, wenn die aus wirtschaftlichen Gründen zu erwägende Umstellung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten aus medizinischen und therapeutischen Gründen nicht zumutbar ist. Abhängig von der konkreten Behandlungssituation können unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte medizinische Gründe oder eine besondere Therapiesituation gegen eine Umstellung sprechen. Medizinische Aspekte, die gegen eine Umstellung auf 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. Sind die für die Patientin oder den Patienten benötigten Wirkstärken nicht verfügbar, so kann dies ebenfalls gegen eine Umstellung sprechen. Unterschiede in Hinblick auf die Darreichungsform bzw. die Kombination aus Darreichungsform und Behältnis oder unterschiedliche Anwendungsmodalitäten (Eigenanwendung durch Patienten oder Angehörige vs. ärztliche Anwendung) der Arzneimittel sprechen nicht generell gegen eine Umstellung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt, können aber unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte ebenfalls einer Umstellung entgegenstehen. Unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), unterschiedliche Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) sind unter Berücksichtigung der aktuell geltenden „Guideline on similar biological medicinal products“ und den darin enthaltenen Grundsätzen zur Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zum jetzigen Zeitpunkt bei Referenzarzneimittel und Biosimilar nicht zu erwarten („The posology and route of administration of the biosimilar must be the same as those of the reference medicinal product“). Sofern dennoch entsprechende Zulassungen erteilt werden, können diese Unterschiede gleichermaßen (patientenindividuell) gegen eine Umstellung sprechen.

139 EMA, Ovaleap, verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ovaleap>, letzter Zugriff 06.05.2020
140 EMA, Bemfola, verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bemfola>, letzter Zugriff 06.05.2020

6. Einwände zu § 40a Absatz 6 und allgemein zu Anlage VIIa

6.1 Unterstützung von Position A+B1

AbbVie

AbbVie begrüßt die Herangehensweise einer Anlage zur Richtlinie, um die Referenzarzneimittel und die im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel für alle Betroffenen, Patienten, behandelnde Ärzte und Kostenträger eindeutig zu benennen. Nur so ist eine dem komplexen Thema angemessene Informationslage und Dokumentation gewährleistet.

Die Zusammenstellung muss jedoch einen abschließenden Charakter haben, um eine eindeutige und rechtssichere Entscheidungsfindung beim behandelnden Arzt zu ermöglichen. Anders als bei Generika kann die Einordnung des korrekten Verhältnis zwischen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln mit einer Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG nicht dem Anwender in der Praxis überlassen werden, sondern muss durch die fachlich kompetente und zentrale Stelle des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen, wie dies auch bereits für bioidentische biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel festgesetzt wurde.

In der mündlichen Anhörung betont AbbVie, dass eine Übersicht hilfreich in Hinblick auf Pharmakovigilanz und Unterschiede bei den Überwachungsvorgaben sei.

AkdÄ

Für die ärztliche Verordnung ist es unabdingbar, dass eine zuverlässige Information vorliegt, welche Biosimilars in Bezug auf welches Referenzarzneimittel zugelassen wurden und auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Nur so ist eine wirtschaftliche Verordnung überhaupt möglich. Die Listung in Anlage VIIa sollte allerdings zweimal monatlich oder mindestens monatlich aktualisiert werden, da in Deutschland Markteintritte neuer Biosimilars zum 1. und zum 15. jeden Monats und damit 24 Mal jährlich möglich sind. Die Aktualisierungshäufigkeit muss gewährleisten, dass sich für den Arzt keine Regressanforderungen seitens der gesetzlichen Krankenversicherung aufgrund nicht aktueller Listung ergeben können. Denkbar wäre hier auch die Implementierung einer Kulanzfrist für den Arzt nach Markteintritt neuer Biosimilars, die sicherstellt, dass die ärztliche Verordnung auch bei nicht erfolgter bzw. nicht rechtzeitig erfolgter Aktualisierung der Listung als wirtschaftlich gilt.

Die AkdÄ möchte ergänzend die Aufnahme des Begriffs „Biosimilars“ in die dritte Spalte der vorgesehenen Tabelle anregen. Ebenso möchte die AkdÄ ergänzend die Aufnahme des Begriffs „Biosimilars“ ins Verzeichnis der Anlagen zur Richtlinie anregen: „Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (*Biosimilars*) nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“

Der Begriff „Biosimilars“ hat sich bereits in der Ärzteschaft etabliert und ermöglicht eine schnelle kognitive Aufnahme der Tabelleninhalte.

DGHO

Aus Sicht von DGHO und BNHO ist eine Liste der auszutauschenden Präparate zu bevorzugen. Ebenfalls austauschbar sollen Präparate sein, die die Kriterien bereits aufgelisteten Präparate der Liste erfüllen. Damit soll die Möglichkeit geschaffen werden, neue Biosimilars bereits kurzfristig nach der Zulassung in der Versorgung einzusetzen.

Die Position A/B1 sieht vor, dass eine Anlage VIIa in die AM-RL eingefügt wird und dort biotechnologisch hergestellte Referenzarzneimittel und ihre Biosimilars aufgeführt werden. Diese Liste wird nur deklaratorischer Natur sein, so dass die Austauschverpflichtung auch unabhängig von der Aufführung des entsprechenden Arzneimittels in der Anlage VIIa besteht.

Auch in den Tragenden Gründen wird die Anlage VIIa als „informativ“ bezeichnet. Aus Gründen der Rechtssicherheit wäre es für den Arzt hilfreich, wenn die Liste nicht nur informativ, sondern konstitutiv wäre, so dass Präparate, die nicht in der Liste aufgeführt sind, keiner Umstellungsverpflichtung nach der AM-RL unterliegen. Der G-BA müsste dann die Anlage VIIa kontinuierlich fortschreiben.

Ein weiterer Vorteil einer verbindlichen Anlage VIIa wäre es, dass generell problematischen Austauschverhältnissen dadurch Rechnung getragen werden könnte, dass das entsprechende Präparat nicht in die Anlage VIIa aufgenommen wird und daher für dieses keine Umstellungsverpflichtung entsteht.

6.2 Unterstützung von Position B2

AMGEN

Eine Auflistung der Produkte in Anlage VIIa wird abgelehnt. Die Auflistung der Produkte in Anlage VIIa wird nie aktuell sein können und könnte somit zu Fehlwahrnehmungen führen. Sie ist auch deshalb entbehrlich, da eine zeitnahe Information bereits über die Arzt-Software erfolgt.

BAH

Auch der Nutzen einer Liste (neue Anlage VIIa), die von bestimmten Bänken gefordert wird, erschließt sich nicht. Ähnliche Listen existieren schon durch die veröffentlichten Daten von Marktbeteiligten, die Austauschliste des Rahmenvertrags nach § 129 SGB V, Listen von Ärzteschaft und Kostenträgern im Rahmen ihrer pharmakologisch-therapeutischen und wirtschaftlichen Informationspflicht und nicht zuletzt von Zulassungsbehörden. Die Verordnungssoftware der Ärzte und die Apothekensoftware berücksichtigen diese Informationen selbstverständlich auch. Die Marktbedingungen können sich im Zwei-Wochen-Turnus ändern. Es bleibt offen, wie die geplante Liste diese Veränderungen abbilden kann. Eine offensichtlich rein informative Liste ist auch im Sinne eines schlanken und effektiven Verwaltungshandelns kritisch zu hinterfragen.

In der mündlichen Anhörung führt der BAH aus, dass die Einführung einer Anlage nicht dem gesetzlichen Regelungsauftrag entspreche.

BIO Deutschland

Das Anfügen einer Anlage VIIa mit einer Auflistung biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel als Referenzarzneimittel sowie hierzu im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel ist umständlich und in der Praxis nicht hilfreich. Es können sich dadurch u. a. Abgrenzungsfragen ergeben. Ist ein Biosimilar nach Zulassung noch nicht in der Anlage aufgeführt, wird durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt aber verordnet, stellt sich ggf. die Frage, ob die Verordnung rechtmäßig erfolgt ist. BIO Deutschland fordert daher den Absatz 6 zu streichen und auch in Absatz 1 den Hinweis auf die Anlage VIIa zu streichen.

Biogen

Praktisch betrachtet ist es nicht möglich, diese Liste zu jedem Zeitpunkt aktuell zu halten. Diese Tatsachen stellen die Sinnhaftigkeit und somit auch die Notwendigkeit einer solchen Anlage in Frage. Vielmehr sollen die bereits bestehenden Informationsquellen von den verordnenden Ärztinnen und Ärzten genutzt und die jeweilige Evidenzlage berücksichtigt werden.

BPI

Die hier in der Anlage VIIa geplante Liste ist nicht erforderlich. Zudem müsste diese Liste ständig aktualisiert werden. Informationen über biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel sind sowohl in der Verordnungssoftware der Arztpraxen als auch in der Apothekensoftware bereits enthalten. Darüber hinaus informieren die regionalen Vertragspartner der Ärzteschaft und Krankenkassen im Rahmen ihrer Steuerungsinstrumente die Ärzte unterjährig über die Wirtschaftlichkeit ihres Ordnungsverhaltens.

Fresenius

Wir sehen des Weiteren die vorgesehene Anlage VIIa als Informationsgrundlage für Ärztinnen und Ärzte, als wenig sinnvoll und nicht zielführend an.

HEXAL

In Anlage VIIa sollen gemäß den Positionen A und B1 für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG vorliegt oder mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar sind, die Zulassungszusammenhänge informatorisch abgebildet werden.

Die Anlage soll den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben, entfaltet als reine Informationsgrundlage allerdings keinen verbindlichen und abschließenden Charakter.

Es muss davon ausgegangen werden, dass eine entsprechende Listung als Anlage zur Arzneimittelrichtlinie keine uneingeschränkte und dauerhafte Aktualität im Hinblick auf die zweiwöchentlichen Zyklen zur Meldung von Neuausbietungen über die deutsche Spezialitätentaxe gewährleisten kann und folglich u.a. neu in den Markt kommende Biosimilars für gewisse Zeiträume nicht adäquat abbildet. Sofern Ärzte sich in Zukunft federführend an einer solchen Positivliste orientieren, kann eine Wettbewerbsverzerrung im Ordnungsverhalten nicht ausgeschlossen werden. Von dieser neuerlichen Informationsquelle sollte daher Abstand genommen werden, zumal die heutigen Praxisverwaltungs- bzw. Arzneimittelinformationssysteme als etablierte Informationsquellen verbunden mit der Möglichkeit von aktuellen Online-Updates diesen Zweck bereits uneingeschränkt erfüllen.

Mundipharma

Der praktische Nutzen einer stichtagsbezogenen Liste für Verordner ist im Kontext nicht erkennbar; eine solche Listung führt zu einer noch gesteigerten Regelungs-Komplexität und ist daher abzulehnen. Eine Benachteiligung neuer in den Markt eingetretener Hersteller, wie sie in der Vergangenheit auch bei der Hilfstaxe zu erkennen war, wird bei oben genannter Regelung absehbar.

Progenerika

Die gemäß „Position A“ sowie „Position B1“ vorgesehene Anlage VIIa soll Ärztinnen und Ärzten als Informationsgrundlage eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika Markt ermöglichen. Diese unterstützenswerte Zielsetzung ist mit einer Anlage der AM-RL indes nicht sinnvoll zu erzielen. Der zu betreibende Aufwand für die regelmäßige Aktualisierung spiegelt sich indirekt in der fehlenden Verbindlichkeit der Listung wider. Neu auf den Markt tretende Biosimilars würden naheliegenderweise erst mit einigem Zeitverzug

gelistet werden können, wodurch eine fehlende Wahlmöglichkeit suggeriert würde. Weiterhin ist anzunehmen, dass sich Ärztinnen und Ärzte weniger einer nicht auf Aktualität und Vollständigkeit ausgelegten Anlage der AM-RL als Informationsquelle bedienen, sondern vielmehr auf regelmäßig aktualisierte Informationen aus der Praxissoftware zu Biosimilars und auch zu bestehenden Rabattverträgen zurückgreifen werden.

Teva

„Position A“ sieht eine Anlage VIIa vor, mit dem Ziel den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt zu geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung zu ermöglichen. Durch die Praxissoftware sowie Arzneimitteldatenbank des DIMDI stehen bereits verschiedene Quellen zur Information zur Verfügung. Teva sieht die Gefahr, dass die Vollständigkeit einer Anlage VIIa erst mit Zeitverzug bei Marktneueintritten gegeben wäre. Dies würde dem Ziel der Liste entgegenstehen. Teva empfiehlt daher auf Informationen aus der regelmäßig zu aktualisierenden Praxissoftware zu verweisen.

vfa

Da die Auflistung der Produkte in Anlage VIIa nie aktuell sein kann, könnte sie zu Fehlwahrnehmungen führen. Außerdem wird der Arzt bereits über die Arzt-Software zeitnah über die im Markt verfügbaren Produkte informiert. Deshalb empfiehlt der vfa, auf Anlage VIIa zu verzichten.

In jedem Fall sollte eine Anlage VIIa aber auf die im Rahmen des GSAV vorgegebene Umstellung von Referenzarzneimittel auf Biosimilars fokussiert werden. Folgende Streichung ist daher erforderlich: „..., sofern mindestens ein Biosimilar ~~bzw. mehr als ein Originalarzneimittel~~ am Markt verfügbar ist“.

Bewertung von 6.1 und 6.2:

Ein Teil der Stellungnehmenden sieht in der Anlage eine angemessene Informationsquelle für Ärzte. Es wird darauf hingewiesen, dass die Übersicht regelmäßig monatlich oder zweimal pro Monat zu aktualisieren sei. Für die Zeit bis zur Aufnahme eines neuen Arzneimittels müsse eine Kulanzregelung in Hinblick auf die Umstellungsverpflichtung gelten. Um eine eindeutige und rechtssichere Entscheidungsfindung zu ermöglichen müsse die Liste abschließend sein. Die AkdÄ spricht sich dafür aus, den Begriff „Biosimilar“ als Klammerzusatz in der rechten Spalte zu ergänzen.

Andere Stellungnehmende halten eine Anlage zur AM-RL mit einer Wirkstoffübersicht für nicht notwendig. Verordner könnten sich die notwendigen Informationen aus der Praxissoftware oder aus anderen Informationsquellen, wie DIMID oder Zulassungsbehörden, erhalten. Es wird auf den möglichen zeitlichen Abstand zwischen Markteinführung und Aufnahme von Arzneimitteln in die Übersicht hingewiesen, wodurch die Übersicht nicht vollständig sei und es zu einer Wettbewerbsverzerrung kommen könne. Ein Stellungnehmer spricht sich dafür aus, Wirkstoffe mit mehreren marktverfügbaren Originalarzneimitteln nicht in die Übersicht aufzunehmen.

In Anlage VIIa werden für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen es mindestens ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG oder mehrere Original- und damit mehrere potentielle Referenzarzneimittel auf dem deutschen Markt gibt, die Zulassungszusammenhänge informatorisch abgebildet. Die Anlage soll den verordnenden Ärztinnen und Ärzten eine Übersicht über den in Deutschland verfügbaren Biologika-Markt geben und damit eine wirtschaftliche Verordnung ermöglichen und kann in der Verordnungssoftware abgebildet werden und kann insbesondere bei Unklarheiten über die

jeweilige Referenzierung im Zulassungsverfahren aufgrund weitergehender Informationsmöglichkeiten des G-BA bei den zuständigen Bundeoberbehörden einen Mehrwert an Informationen und damit Verordnungssicherheit begründen. Die Zusammenstellung dient als Informationsgrundlage und hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Verordnerin oder den Verordner auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Einbeziehung weiterer Biosimilars Rechnung zu tragen. Insofern ergibt sich hier keine Wettbewerbsverzerrung durch eine im Vergleich mit der Zulassung zeitlich versetzte Aufnahme in die Anlage. Der G-BA strebt an, neu zugelassene Biosimilars zeitnah in die Anlage VIIa aufzunehmen. Biosimilars durchlaufen in der Regel ein europäisches Zulassungsverfahren, eine Zulassung kann anhand der „Positive Opinions“ des CHMP der EMA antizipiert werden.

Dem Einwand, dass die Zusammenstellung nicht dem gesetzlichen Auftrag entspricht kann nicht gefolgt werden. Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. Es liegt im Ermessen des G-BA diese „Hinweise“ auch in einer Anlage zur AM-RL abzubilden.

7. Weitere Einwände

7.1 Regelungsvorschläge werden abgelehnt

BVDD

Der Austausch von Biologica Biosimilars in der Arztpraxis erfolgt schon heute entsprechend des Wirtschaftlichkeitsgebots. Zudem sind in den meisten Bundesländern Quotenregelungen vorgesehen, die zu einer wirtschaftlichen Verordnung beitragen und von den allermeisten Ärzten auch eingehalten werden. Weitere, bürokratisch nur schwer handhabbare Hürden in der Verordnung erscheinen deshalb unnötig. Sie führen lediglich zu zusätzlicher Verunsicherung und zu einer weiteren Verweigerungshaltung der Behandler, die die für sie drohenden wirtschaftlichen Risiken bereits heute in großer Zahl scheuen.

Versorgung wird mit der vorgeschlagenen Regelung verschlechtert, der Zugang zu wirksamen Medikamenten für die Patienten weiter eingeschränkt.

Die in Zukunft erforderlichen Informationen für die Substitution in der Arztpraxis sind heute je nach Praxis-Software gar nicht oder nur zeitlich deutlich verzögert vorhanden, ihre Abfrage im Einzelfall umständlich und erst nach der Verordnung auf dem Display des Rechners einsehbar.

Geänderte Rabattverträge, Versicherungsverwechsel des Patienten, die Frequenz von Software-Updates, die Lieferung aktueller Medikamenten-Datenbanken durch den Provider können - ohne dass sie der Hoheit des Verordners unterliegen - zu seinem Nachteil führen.

Die ständigen Umstellungen der hochpreisigen Medikamente beispielsweise bei Preisänderungen oder neu abgeschlossenen Rabattverträgen führen zu einem erheblich höheren Beratungsaufwand, sinkender Adhearence und ggf. unterschiedlichen Nebenwirkungen beim Patienten.

Lieferengpässe in der Zukunft werden durch die geplanten Regelungen wahrscheinlicher, da bei konsequenter Anwendung nur noch das jeweils gerade kostengünstigste Biosimilar nachgefragt wird.

Generell soll der Austausch von Arzneimitteln nicht eingeschränkt werden, ein Biosimilar gilt aber als hinreichend vergleichbar, um doch austauschen zu müssen. Eine Prüfung im Einzelfall bleibt wiederum unberührt. Damit wird dem Behandler zum einen eine Substitution nahezu verbindlich abverlangt, wenn er sich nicht einer Wirtschaftlichkeitsprüfung aussetzen

will, die Sachgerechtigkeit bei entstehenden Schäden und damit die Haftung bleibt aber weiterhin in seiner Verantwortung. Eine derartige Regelung wird noch mehr Ärzte von einer sachgerechten Behandlung abhalten.

medac

Biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (Biologicals) 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 identischen Generika, sondern von Biosimilars.

Ihr Einsatz zur Bekämpfung u.a. vieler chronischer Krankheiten erfolgt oftmals über lange Behandlungszeiträume hinweg, beispielsweise bei Rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn oder verschiedenen Hautkrankheiten wie Psoriasis. Das heißt, eine hohe Adhärenz ist hier unabdingbar für einen therapeutischen Erfolg, insbesondere bei chronischen Erkrankungen. Eine häufige medikamentöse Umstellung des therapeutisch verordneten Biologicals trägt nicht zur Erhöhung der Adhärenz beim Patienten bei und ist daher unter Beachtung der medizinischen Sicherheit und des Patientenwohls, letztlich aber auch aus Wirtschaftlichkeitsgründen abzulehnen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kennen wir keine wissenschaftliche Literatur, die einen multiplen Wechsel zwischen Biosimilars und anderen Biosimilars bzw. den Originatorprodukten rechtfertigen.

Zusätzlich bemerken wir an, dass die Vergleichbarkeit der Arzneimittel nicht nur hinsichtlich der unterschiedlichen Applikationsformen und –häufigkeiten, der Pharmakokinetik und der pharmazeutischen Formulierung gewährleistet sein sollte, sondern darüber hinaus biotechnologische Arzneimittel auch zu unterschiedlicher Bildung von „antidrug-antibodies“ (ADA) neigen.

Daher muss für den Einsatz der Biologicals gelten, dass wirtschaftliche Erwägungen nachrangig zu der Vergleichbarkeit der Arzneimittel und deren langfristigen klinischen Wirksamkeit anzustellen sind. [1,81]

Bewertung:

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. Damit soll für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften ein eigener Regelungsrahmen zur Austauschbarkeit durch den G-BA festgelegt werden, der für die übrigen Arzneimittel nicht besteht. Ziel des GSAV ist aber gleichwohl eine wirtschaftliche Verordnung von Biologika. Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags soll mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie § 40a eingefügt werden. Zu den Einwänden bezüglich der Gefahr der Abnahme der Adhärenz, fehlende Evidenz für mehrfache Umstellungen, fehlende Vergleichbarkeit der Arzneimittel und der unterschiedlichen Bildung von ADA siehe Bewertung der Einwände zu den Absätzen 1 bis 5.

7.2 Bereits rasche Marktdurchdringung und hohe Einsparungen

Mundipharm

Während Gesetzgeber wie auch der G-BA in verschiedenen Darlegungen die Wahrnehmung vertreten, dass Biosimilars insgesamt nicht rasch genug signifikante Verordnungsanteile erzielen bzw. vor allem von den Biosimilars ein unzureichender Beitrag zur Senkung der

Arzneimittelkosten bislang geleistet wurde, zeigt ein differenzierterer Blick auf den Zeitraum Januar bis Dezember 2019 [Anm.: Tabelle mit Verordnungszahlen von Biosimilars nach 141]

Ergänzend ist zu konstatieren, dass das bislang dargestellte realisierte bzw. künftig zu realisierende Potential von Einsparungen durch Biosimilars nur unvollständig ist. So wurden die erzielten Einsparungen anhand der offiziellen Listenpreis-Differenzen berechnet, die allerdings nur einen Teil der Gesamteinsparungen für die Kostenträger ausmachen.

Weitere, signifikante Einsparungen ergeben sich durch die bereits bestehenden weitreichenden Rabattverträge von Biosimilars und Originatoren. Wenn auch die jeweiligen Konditionen vertragskonform vertraulich bleiben müssen, werden je nach Wirkstoff bzw. Wettbewerbssituation unterschiedlich hohe Rabattsätze auf die geringeren Listenpreise gewährt. Preissicherungsklauseln regulieren die Höhe dieser Rabattsätze zum bzw. referenzieren auch ggf. auf eine Festbetrags-Festsetzung.

Für parenteral zu applizierende Biosimilars wie Lösungen mit monoklonalen Antikörpern sowie auch Zytostatika ergeben sich darüber hinaus weitere zusätzliche, zum Teil sehr hohe Abschläge, die aktuell in der zum 1.3.2020 neu geltenden Anlage 3 der Hilfstaxe zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband DAV neu vereinbart wurden. Je nach Marktsituation sind die Abschläge für Biosimilars bzw. Originatoren unterschiedlich hoch oder aber identisch, darüber hinaus referenzieren diese Abschläge von bis zu 30 % ebenfalls auf die aktuelle Preissituation aller Anbieter eines Wirkstoffes.

Biosimilars tragen insgesamt direkt durch sowohl offene Listenpreis- wie auch verschiedene vertrauliche Vertrags-Abschläge im Vergleich zum Originator zu immensen Einsparungen für die GKV bei. Indirekt bewirkt der Wettbewerb durch Biosimilars, dass auch Originatoren, sofern sie an den Rabattverträgen teilnehmen, den Kassen ebenfalls Einsparungen ermöglichen. Die realen Gesamteinsparungen sind als Gegenstand laufender gesundheitsökonomischer Evaluation selbst unter konservativen Schätzannahmen deutlich höher als die bislang deklariert.

Biosimilars gelangen inzwischen in toto rasch und breit in die Versorgung, vereinzelte Ausnahmen spezifischer Wirkstoffe relativieren diese Feststellung allenfalls geringfügig.

vfa

Im Rahmen der mündlichen Anhörung führt der vfa aus, dass es bereits hohe Marktanteile von Biosimilars gebe und dass in Hinblick auf die EU-Ratspräsidentschaft die Relokation für Biosimilarherstellung ein Ziel sei und es daher nicht zu Markterschwernissen kommen dürfe.

Bewertung:

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von 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. 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 soll mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie § 40a eingefügt werden.

7.3 Erhebung Kostenersparnis anhand Kosten-Bilanz-Rechnung

GPGE

Nicht zu vernachlässigen ist die tatsächlich erzielte Kostenreduktion durch einen NMS [Anm.: *non medical switch*]. Hierbei sollten vereinbarte Rabattverträge oder Festbeträge sowie ein

zusätzlicher Schulungs- und Beratungsaufwand durch den Arzt, bedingt durch teilweise veränderte Applizierung und Handhabung des Produktes oder eine Rückumstellung aufgrund von auftretenden Nebenwirkungen, Berücksichtigung finden. Um die reale Kostenersparnis durch einen NMS zu ermitteln, sollte eine Kosten-Bilanz-Rechnung erstellt werden, in der die monetären Einsparungen durch die Verordnung eines Biosimilars den Kosten des zusätzlichen Mehraufwandes gegenübergestellt werden.

Bewertung:

Eine Evaluation der Kostenersparnis durch den G-BA ist gesetzlich nicht vorgesehen und nicht Aufgabe des G-BA. Siehe auch Bewertung der weiteren Einwände 7.1 und 7.2.

7.4 Umfang der Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie

MEDICE

Grundsätzlich würden wir eine möglichst schlanke und pragmatische Änderung der AM-RL begrüßen, da dadurch die Umsetzung in der Praxis vereinfacht wird. Von den drei aufgeführten Positionen stellt die Position B2 die schlankste Form der Neufassung der AM-RL dar.

Bewertung:

Siehe Bewertung der Einwände zu den Absätzen 1 bis 6 sowie zu den weiteren Einwänden 7.1 und 7.2.

7.5 Unterschiedliche Applikationshilfen, Besonderheiten Kinderarzneimittel

DGRh, BDR und GKJR (BDR und GKJR schließen sich der Stellungnahme der DGRh an)

Die DGRh weist darauf hin, dass im Unterschied zum Austausch von Generika, wo den Patienten möglicherweise nur eine abweichende Gestaltung der Packung irritiert, beim Wechsel von einem biologischen Biosimilar zu einem anderen viele und durchaus substanzielle Irritationen vorgegeben sind: Jedes Biosimilar hat nicht nur seine eigene Verpackung, sondern seine eigene Fertigspritze bzw. seinen eigenen PEN mit abweichenden Anwendungsmodalitäten, dazu z.B. unterschiedlichem Schliff der Nadel und unterschiedlichem Lösungsmittel des Antikörpers.

GKJR

Die GKJR weist zusätzlich in diesem Zusammenhang auf die besondere Problematik bei Kindern und Jugendlichen hin, die bezüglich kindgerechter Applikationsformen, Galenik und verfügbarer Dosierungen besondere Limitationen mit sich bringt. Daher ist ein freier Wechsel der Biosimilare einzig auf Basis wirtschaftlicher Erwägungen in dieser Altersgruppe abzulehnen. Das ausführliche Statement der GKJR zur Verwendung von Biosimilaren finden Sie in Anlage [142].

STADA

Der für den Therapieerfolg notwendige kommunikative Aufwand des Arztes und des medizinischen Fachpersonals darf beim Wechsel einer biotechnologischen Therapie auch wegen der unterschiedlichen Applikationshilfen keinesfalls unterschätzt werden. Neben allen oben genannten Risiken besteht zusätzlich bei nahezu jeder Umstellung ein erhöhtes Risiko von Fehlanwendungen. Gerade ältere oder multimorbide Patienten können hierbei leicht überfordert werden. Auch ein Arzneimittel das wegen Fehlanwendung dem Patienten nichts nutzt kommt der Solidargemeinschaft unverhältnismäßig teuer zu stehen. Selbstverständlich kann die Solidargemeinschaft auf eine einmalige Mitwirkung auch schwerkranker Patienten zur Sicherstellung einer nachhaltigen Arzneimittelversorgung setzen. Sie darf aber hierbei die Leistungsfähigkeit ihrer schwächsten Glieder nicht überschätzen.

142 Urban et al. Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie bezüglich der Verwendung von Biosimilars. arthritis+ rheuma 2020; 40: 40-43

Bewertung:

Die Notwendigkeit von Schulungen zur korrekten Anwendung und ihre Überprüfung wird nicht infrage gestellt. Die Vermeidung von Fehlern bei der Applikation, die auch unabhängig von einer Umstellung wirkstoffgleicher Biologika auftreten können, ist ein wichtiger Teil der ärztlichen Therapie und auch der Beratung in der Apotheke. Absatz 5 regelt, in welchen Fällen von einer Umstellung abgesehen werden kann. Siehe auch Bewertung der Einwände zu den Absätzen 3 und 5.

7.6 Notwendigkeit Registerstudien, Sicherstellung der Nachvollziehbarkeit und Dokumentation

AbbVie

Weiterhin ist eine lückenlose Pharmakovigilanz sicherzustellen. Hierfür sind Registerstudien notwendig, die die Unbedenklichkeit einer Umstellung zwischen im Wesentlichen gleichen, aber nicht identischen, biotechnologisch hergestellten biotechnologischen Arzneimitteln in der realen Praxis vor dem Hintergrund unterschiedlichster Patientenprofile nachweisen (außerhalb von Zulassungsstudien) [1,2]. In Bezug auf nicht-medizinische Umstellungen empfiehlt sich dies insbesondere für engmaschig kontrollierte Produkte, wie biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, welche durch „das schwarze Dreieck“ gekennzeichnet sind [143].

Im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel sind weder identisch zu ihrem Referenz-Arzneimittel noch untereinander identisch. Alle biotechnologisch hergestellten Arzneimittel unterliegen der Guideline on Good Pharmacovigilance Practices, in der ein enges Monitoring und Tracking regulatorisch vorgesehen ist (gekennzeichnet durch das sogenannte „schwarze Dreieck“ in der Fachinformation und Packungsbeilage) [143]. Daher wären diese laut Zulassungsbehörde / EMA einer engmaschigen Kontrolle unterliegenden, biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel in Bezug auf die nicht-medizinischen Umstellungen gesondert zu berücksichtigen [143]. Bei ärztlichen nicht-medizinischen Umstellungen ist die Guideline on Good Pharmacovigilance Practices zu berücksichtigen und die Umstellung zu dokumentieren [144].

In der mündlichen Anhörung ergänzt AbbVie, dass bei häufigen Umstellungen zukünftig nicht mehr ableitbar sei, ob einzelne Arzneimittel oder die Wechsel zwischen Arzneimitteln Immunogenität verursachen. Grundsätzlich sei die Pharmakovigilanz-Überwachung bei kürzeren Expositionszeiten gegenüber einem Arzneimittel.

AkdÄ

In der mündlichen Anhörung betont die AkdÄ die Bedeutung der Chargendokumentation bei der Meldung von Nebenwirkungen.

AMGEN

Jede Umstellung sollte vom Arzt produktgenau dokumentiert werden, so dass der Pharmakovigilanz Rechnung getragen werden kann und die Rückverfolgbarkeit sichergestellt ist. Auch bei einem Arztwechsel sollte die Information über eine erfolgte einmalige Umstellung nachvollziehbar sein.

BVDD

143 EUROPEAN MEDICINES AGENCY AND HEADS OF MEDICINES AGENCIES 2013. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module X – Additional monitoring. In: AGENCY, E. M. (ed.).

144 EUROPEAN MEDICINES AGENCY AND HEADS OF MEDICINES AGENCIES 2019. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). In: AGENCY, E. M. (ed.).

Um in Zukunft auch eventuelle Nebenwirkungen von Biosimilars feststellen zu können ist unbedingt eine Registerpflicht für alle verschreibungsfähigen Präparate zu fordern. (Diese gilt unserer Kenntnis nach bisher nur für Originatoren).

DGVS

In der mündlichen Anhörung führt die DGVS aus, dass die Chargenbezeichnungen der verwendeten Arzneimittel in Registerstudien häufig nicht erfasst werden können, wenn die Arzneimittel durch den Patienten selbst subkutan appliziert werden.

GPGE

Um die Auswirkungen von Umstellungen und Rückumstellungen für jede Therapie individuell einzuschätzen sowie mit der Umstellung verbundene Nebenwirkungen zu erfassen, ist unserer Ansicht nach die strukturierte und wissenschaftliche Erhebung der Daten in einem RWE-Register und dessen evidenzbasierte Auswertung notwendig. Des Weiteren wären molekülindividuelle Switch-Studien zu begrüßen.

vfa

Der Arzt muss jede Umstellung produktgenau dokumentieren, damit eindeutig nachvollziehbar ist, welches Biopharmazeutikum der Patient zu welchem Zeitpunkt erhalten hat (Rückverfolgbarkeit, Pharmakovigilanz, Haftung).

Zudem muss die Information über die erfolgte einmalige Umstellung auch bei einem möglichen Arztwechsel verfügbar sein. Solange die elektronische Patientenakte noch nicht flächendeckend und verbindlich verfügbar ist, müssten ggf. entsprechende Bescheinigungen ausgestellt werden.

In der mündlichen Anhörung führt der vfa aus, dass bei mehrfachen Wechseln die Nebenwirkungsmeldung erschwert sei, zumal es monoklonale Antikörper gebe die über Wochen oder Monate im Körper verbleiben.

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 Neueinstellung auf ein Biosimilar oder einer Umstellung von Biologika jedoch nicht entgegen. Die Zulassung von Biosimilars erfolgt, wenn die zuständige Zulassungsbehörde im jeweiligen Zulassungsverfahren zu dem Ergebnis kommt, dass diese jeweils ein vergleichbares Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil mit den entsprechenden Referenzarzneimitteln aufweisen und können entsprechend ihrer Zulassung verordnet werden.

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

Eine ärztliche Dokumentation, welche biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel verordnet werden, erfolgt regelhaft; bei durch den Arzt applizierten Biologika wird zusätzlich die Charge dokumentiert. Nach § 62 Abs. 2 Satz 4 AMG sollen bei der Meldung von

Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an die zuständige Bundesoberbehörde auf der Grundlage entsprechender Meldeformulare auch der Handelsname und die Chargenbezeichnung gemeldet werden. Der Handelsname ist auch auf dem Bundeseinheitlichen Medikationsplan nach § 31a SGB V, auf dessen Erstellung und Aushändigung Versicherte, die gleichzeitig mindestens drei verordnete Arzneimittel anwenden, Anspruch haben, zu dokumentieren. Darüber hinaus gibt der G-BA auf Grundlage seines Regelungsauftrages Hinweise zur Umstellung, die Konkretisierung der Vorgaben zum Informationstransfer insbesondere beim Arztwechsel sind jedoch nicht Gegenstand des Regelungsauftrages.

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

Bezüglich der Registerstudien wird auf die Bewertung der Einwände zu 1.1 verwiesen.

In einer Stellungnahme wird eine grundsätzliche Registerpflicht zusätzlich auch für Biosimilars gefordert, um Nebenwirkungen feststellen zu können. Auch die Erfassung von Umstellungen in Registern und die Durchführung von molekülindividuellen Switch-Studien wird als wünschenswert angesehen.

Es ist davon auszugehen, dass in bestehenden Registern eine Umstellung von Biologika abgebildet wird und dass auch weiterhin Switch-Studien für einzelne Wirkstoffe durchgeführt werden. Aus Sicht des G-BA ist dies aber keine Voraussetzung für eine ärztliche Umstellung von Biologika, wie sie § 40a 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 4. Absatz.

Die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b kann durch den G-BA speziell für Biosimilars nicht gefordert werden, da hierfür die Durchführung einer Nutzenbewertung nach § 35a eine Voraussetzung ist. Eine solche kann zwar für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel erfolgen, jedoch nicht speziell für (wirkstoffgleiche) Biosimilars vorgesehen werden, da es sich regelhaft nicht um neue Wirkstoffe i. S. d. § 35a handelt.

7.7 Überschreiten des gesetzlichen Regelungsauftrags

BAH

Und der Blick auf den Regelungsauftrag durch den Gesetzgeber im GSAV wirft weitere Fragen auf: *„Der Gemeinsame Bundesausschuss gibt 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.“* Der Gesetzgeber bezieht sich hier lediglich auf den Austausch von Referenzarzneimitteln durch ihre Biosimilars. Er strebt laut Begründung eine starke und in allen Regionen vergleichbare Biosimilar-Marktdurchdringung an [145]. In der gleichen Drucksache äußert der Bundesrat aus verschiedenen Gründen Bedenken am Vorhaben der Regierung. Der vorliegende Beschlussentwurf des G-BA geht jedoch über den Auftrag des Gesetzgebers hinaus.

MEDICE

Der gesetzliche Regelungsauftrag an den G-BA umfasst die Hinweise zur Ersetzung von Referenzarzneimitteln durch Biosimilars. In § 129 Abs. 1a Satz 3 SGB V heißt es:

145 Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Drucksache 19/8753. <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/087/1908753.pdf>

„Der Gemeinsame Bundesausschuss gibt 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.“

Absatz 4 der Beschlussvorlage beinhaltet Vorgaben zur Ersetzung von Biosimilars untereinander und ist somit gesetzlich nicht gefordert. Wir bitten den G-BA um Erläuterung, warum er seinen gesetzlichen Auftrag weiter fasst.

Mundipharma

Da im Entwurf allerdings auch Regelungen aufgeführt werden, die bereits auch auf eine Erstausswahl eines biotechnologisch hergestellten Arzneimittels abzielen, sollte sich die Bezeichnung der neu zu schaffenden Regelung wie auch aller Inhalte begrifflich eindeutig auf den mandatierten Regelungsauftrag beziehen.

[...]

Festzuhalten ist, dass der G-BA durch das GSAV zunächst nur ausdrücklich mandatiert wurde, in einem ersten Schritt Kriterien in den Arzneimittelrichtlinien zu definieren hinsichtlich der rationalen und wirtschaftlichen Erst- bzw. Folgeverordnung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sowie wirkstoffgleicher biologischer Arzneimittel; die Regulation einer Austauschbarkeit steht damit aktuell zur Regelung derzeit nicht an, sondern soll erst auf Basis einer umfangreichen Evaluation bis August 2022 erfolgen.

Eine (automatische) Austauschbarkeit in der Apotheke, deren wirtschaftliche Rationale sich auf Basis von Rabattvertrags-Konstellationen ergibt, ist allerdings im Ergebnis mit der nun angestrebten Richtlinien-Fassung gleichzusetzen, da es aus Sicht der Patienten-Versorgungssicherheit vollkommen unbedeutend sein würde, ob der Behandler oder ein Apotheker eine Auswahlentscheidung nach Rabattvertrags-Lage trifft. Daher geht der G-BA aus unserer Sicht über das Mandat hinaus und greift der noch zu evaluierenden Austauschbarkeit vor. Dem möchten wir hiermit widersprechen.

Eine solche Präjudizierung der G-BA-Kriterien zur Bewertung der Austauschbarkeit auf Apothekenebene konterkariert die Notwendigkeit des Evidenzgewinns und damit die Therapiesicherheit.

Bewertung:

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

Nach Auffassung des G-BA lässt sich aus dem Wortlaut des Gesetzesauftrages 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 Regelungsauftrages von seinem Gestaltungsspielraum sachangemessen Gebrauch gemacht, indem er eine Austauschbarkeit von Biosimilars für möglich erachtet, soweit die jeweiligen Biosimilars bezugnehmend auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind.

Eine engere Auslegung des gesetzlichen Auftrages ist aus zweierlei 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 sollte.

Zum Anderen und 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 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 darstellen, eine hinreichende Ähnlichkeit sowohl zum Referenzarzneimittel als auch der Biosimilars untereinander festzustellen. Dies gilt nicht zuletzt, da anderenfalls eine Umstellung von sog. Bioidenticals ausgeschlossen wäre. In diesen Konstellationen beispielweise beim Wirkstoff Infliximab sind zu dem Fertigarzneimittel Remicade (Referenzarzneimittel) die Fertigarzneimittel Inflectra und Remsima als Bioidenticals, welche sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden, jedoch so ähnlich, dass eine Ungleichbehandlung sachlich nicht gerechtfertigt wäre.

Auch wäre 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 Verordnungsweise umzustellen; unter diesen Umständen erschließt sich eine Unterscheidung auf der weiteren Ebene hinsichtlich der Umstellung von Biosimilars untereinander nicht.

7.8 Verwendete Begriffe und Bezeichnungen

AMGEN

An Stelle von „Original-/Referenzarzneimittel“ sollte der Begriff „Referenzarzneimittel“ einheitlich verwendet werden. [...]

AkdÄ

Einführend weist die AkdÄ auf die sprachlich schwer verständliche Definition eines Biosimilars hin, die im § 84 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 mit dem GSAV eingeführt wurde und damit als Legaldefinition des Begriffs „Biosimilar“ in Deutschland gilt: „[...] im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG [...]“.

Biosimilars sind biologische Arzneimittel, die heute häufig nicht korrekt definiert werden. Daher ist dieser lange und schwer verständliche Begriff nicht zweckmäßig und sowohl für Angehörige der Heilberufe als auch Patienten eher verwirrend als hilfreich.

Die AkdÄ bittet daher nach der Angabe „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG“ in Klammern den Begriff „Biosimilars“ zu ergänzen, um die Verständlichkeit und Übersichtlichkeit der Hinweise zu verbessern.

Bei der Behandlung mit Biosimilars müssen zwei klinische Situationen unterschieden werden: Die erstmalige Therapie mit diesem biologischen Wirkstoff – d. h. der Behandlungsbeginn mit einem Biosimilar – und die Umstellung eines bereits mit dem biologischen Referenzarzneimittel behandelten Patienten auf ein Biosimilar. Bei der Umstellung ist

zwischen einer ärztlich veranlassten Transition („Switch“, „Switching“) und einer automatischen Substitution ohne Wissen und Zustimmung des behandelnden Arztes zu differenzieren.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss wird darauf hingewiesen, dass der Begriff „Austauschbarkeit“ aus Sicht des G-BA durch den Austausch auf Apothekenebene nach § 129 Absatz 1 SGB V geprägt sei und deswegen durch die hinsichtlich der Vorgaben zur ärztlichen Verordnung zutreffende Bezeichnung der „Umstellung“ ersetzt werde. Die AkdÄ weist diesbezüglich darauf hin, dass die Austauschbarkeit von Arzneimitteln, so wie sie wissenschaftlich und regulatorisch definiert ist, nicht die Aspekte der praktischen Umsetzung vorgibt, sondern lediglich die therapeutische Äquivalenz von Arzneimitteln identifiziert. Eine Vermischung von Begrifflichkeiten bzw. eine Neuprägung des Begriffs Austauschbarkeit sollte auf jeden Fall vermieden werden. Dies ist insbesondere deswegen relevant, weil die Mehrzahl wissenschaftlicher Publikationen zu Biologika und Biosimilars in englischer Sprache erscheinen und den Begriff „Interchangeability“ für die Austauschbarkeit von Arzneimitteln nutzen. Eine davon abweichende, neue deutsche Interpretation der Austauschbarkeit ist daher zu vermeiden, um keine Verwirrung zu stiften bzw. keine Verständnisprobleme zu induzieren.

Merck

Die Komplexität des Themas Biosimilars zeigt sich in aktuell 16 relevanten Leitlinien der EMA. Ein Biosimilar muss seinem Referenzprodukt ähnlich sein, da es zwingend erforderlich ist, auch kleine Abweichungen zu detektieren und hinsichtlich der Auswirkung auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit erklären und evaluieren zu können. Daher bezieht sich die Zulassung eines Biosimilars auch immer nur auf ein einziges Referenzprodukt und primär auch nur auf ein Anwendungsgebiet. Die Erweiterung auf andere Indikationen des Referenzarzneimittels bedarf einer separaten wissenschaftlichen Erklärung und Bewertung.

Diese Tatsache hat z.B. bei dem Wirkstoff Somatropin Relevanz. Es gibt neben dem Referenzarzneimittel Genotropin[®], auf welches das verfügbare Biosimilar Omnitrope[®] bezugnehmend zugelassen wurde, noch fünf weitere Somatropin-haltige Originalarzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer. Es liegen aber keine Studien vor, die die Ähnlichkeit zwischen dem Somatropin-Biosimilar Omnitrope[®] und den anderen Originalarzneimitteln – außer eben Genotropin[®] – nachweisen. Eine Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen ist nicht vertretbar.

Merck sieht eine Gleichsetzung der Begrifflichkeiten von Original- und Referenzarzneimitteln daher als problematisch an. Diesem Einwand sollte, gemäß dem gesetzlichen Auftrag nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V „für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln“ zu erstellen, im Wortlaut des Beschlusses und der Tragenden Gründe Rechnung getragen werden. Ebenfalls gilt es, konsequenterweise in einer möglicherweise formulierten Anlage VIIa eine tabellarische Auflistung lediglich der Referenzarzneimittel mit dem zugehörigen Biosimilar aufzuführen und nicht sämtlicher zugelassener Originalarzneimittel. Jedes Referenzarzneimittel ist ein Originalarzneimittel, gleichwohl ist nicht jedes Originalarzneimittel ein Referenzarzneimittel zu einem Biosimilar. Eine Gleichsetzung im Wortlaut des G-BA würde die Möglichkeit einer Umstellung suggerieren, die per Zulassung nicht gegeben ist.

Daher schlägt Merck folgende Änderung des Beschlussentwurfs vor:

§ 40a Absatz 1 AM-RL: „[...] dies gilt nur für die Umstellung des Original-/Referenzarzneimittels auf eines seiner im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.[...]“ sowie eine mögliche Anlage VIIa der AM-RL, hier Tabellenspaltenbeschriftung: „Wirkstoff“, „Original /Referenzarzneimittel“ und „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG“

Mundipharma

Da im Entwurf allerdings auch Regelungen aufgeführt werden, die bereits auch auf eine Erstauswahl eines biotechnologisch hergestellten Arzneimittels abzielen, sollte sich die Bezeichnung der neu zu schaffenden Regelung wie auch aller Inhalte begrifflich eindeutig auf den mandatierten Regelungsauftrag beziehen.

So sollte der zunächst zu regelnde §40a (neu) präzise umbenannt werden: „Erst- und Folgeverordnungen von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln“.

vfa

Es sollte konsequent von „Referenzarzneimittel“ gesprochen werden und nicht von „Original-/Referenzarzneimittel“, da es nicht um die Umstellung verschiedener Originalarzneimittel untereinander geht.

Bewertung:

Eine Stellungnehmerin schlägt vor, hinter der Formulierung „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG“ den Klammerzusatz „(Biosimilars)“ zu ergänzen. Dieser Anregung wird gefolgt und die Ergänzung an den entsprechenden Stellen vorgenommen (Absätze 1, 4 und 6 sowie in der Anlage und im Anlagenverzeichnis).

Weiterhin führt die Stellungnehmerin aus, dass der Begriff „Umstellung“ umfassend sei und die ärztliche Transition (Switch) und die Ersetzung eines Arzneimittels in der Apotheke (Substitution) umfasse. Es sei nicht zutreffend, wenn der G-BA in den Tragenden Gründen ausführe der Begriff Austauschbarkeit sei durch die Austauschbarkeit in der Apotheke geprägt. Der Begriff Austauschbarkeit beschreibe die Äquivalenz von Arzneimitteln (*Interchangeability*), aber nicht die praktische Umsetzung. Eine andere Prägung des Begriffs Austauschbarkeit sei zu meiden. An der Verwendung des Begriffs Umstellung als aktive ärztliche Entscheidung und die daraus resultierende Verordnung eines anderen Arzneimittels als zuvor in § 40a wird festgehalten. In den Tragenden Gründen wird klargestellt, dass sich die Regelungen auf die ärztliche Umstellung beziehen; dies ist auch im Kontext des Richtlinien texts nachvollziehbar.

Von mehreren Stellungnehmenden wird der Einwand geäußert, dass es in Absatz 1 und der Anlage VII an Stelle von „Original-/Referenzarzneimittel“ nur „Referenzarzneimittel“ heißen solle, da die Regelung nicht um die Umstellung verschiedener Originalarzneimittel betreffe. In Absatz 1 wird dem Änderungsvorschlag gefolgt, da hier ausschließlich Arzneimittel die ein Referenzarzneimittel darstellen betroffen sind. In der Anlage sollen auch Arzneimittel aufgeführt werden, die in mehr als einem Originalarzneimittel am Markt verfügbar sind. Insofern wird hier in der 2. Spalte an der Bezeichnung „Original-/Referenzarzneimittel“ festgehalten.

Ein Stellungnehmer schlägt vor die Überschrift von § 40a zu ändern in „Erst- und Folgeverordnungen von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln“. Dem Einwand wird nicht gefolgt und die Überschrift „Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“ beibehalten.

8. Verfristet eingegangene Stellungnahmen

Nach Ablauf der Stellungnahmefrist ist am 26.06.2020 eine zweite Stellungnahme der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) eingegangen. Hieraus ergeben sich keine weiteren Einwände.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1
SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch
hergestellten biologischen Arzneimitteln**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juli 2020
von 15:00 Uhr bis 17:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Wolff
Herr Rath

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Dr. Uhl
Herr Dr. Grajer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH:**

Herr Röhrer
Frau Dorn

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Ferring Arzneimittel GmbH:**

Herr Dr. Goemann
Herr Zimmermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Fresenius Kabi Deutschland GmbH:**

Herr Fister
Herr Dr. Gotthardt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Hexal AG:**

Herr Poß
Herr Dr. Müller

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Herr Dambacher

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG:**

Herr Kilian
Frau Brauckmann

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

Frau Dr. Bilger
Frau Dr. Weinhold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Trudrung
Frau Dr. Tafferner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Mylan Germany GmbH:**

Herr Dr. Mayr-Stein
Frau Bulyha

Angemeldete Teilnehmer der Firma **STADAPHARM GmbH**:

Herr Schlebrowski
Herr Dr. Schuster

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Teva GmbH**:

Herr Diessel

Angemeldeter Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Ludwig

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbands der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD)**:

Herr Dr. Strömer

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Knauf

Angemeldeter Teilnehmer des **BIO Deutschland e. V.**:

Herr Kahnert

Angemeldete Teilnehmerin des **Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)**:

Frau ten Haaf

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

Herr Dr. Wilken
Frau Marquardt

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen e. V. (DGVS), Kompetenznetz Darmerkrankungen e. V.:**

Frau Prof. Dr. Siegmund
Herr PD Dr. Bokemeyer

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)**:

Herr Prof. Krüger
Herr Prof. Fiehn

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)**:

Herr Dr. Brunner

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)**:

Herr Prof. Dr. Däbritz

Angemeldete Teilnehmer des **Pro Generika e. V.:**

Frau Reichel

Frau Voglsamer

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Frick

Herr Dr. Thom

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute zu einer Hybridsitzung. Zugeschaltet sind die externen Teilnehmer. Der Unterausschuss Arzneimittel ist in Teilen vertreten. Herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Stellungnahmeverfahren § 40 a – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. Wir setzen den Regelungsauftrag des § 129 Abs. 1 a Satz 3 SGB V um, der uns aufgibt, bis zum 16. August dieses Jahres Regelungen für die Austauschbarkeit durch Ärzte zu treffen und mit zwei Jahren Zeitversatz die entsprechenden Regelungen für die Austauschbarkeit durch Apotheker. Wir haben den Entwurf in verschiedenen Varianten zur Stellungnahme gestellt.

Es ist eine Vielzahl von Stellungnahmen eingegangen. Ich muss das der guten Ordnung halber verlesen. Zum einen hat sich die AkdÄ geäußert, dann der Berufsverband der Deutschen Dermatologen, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen gemeinsam mit dem Kompetenznetzwerk Darmerkrankungen, dem Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie mit dem Berufsverband Niedergelassener Hämatologen und Onkologen, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. mit dem Berufsverband der Deutschen Rheumatologen, das Deutsche Rheumaforschungszentrum, die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung.

Dann haben sich im Stellungnahmeverfahren geäußert: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, AMGEN GmbH, Biogen, Ferring Arzneimittel, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, die Hexal AG, Ipsen Pharma, medac, MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Merck Serono GmbH, Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG, Mylan Germany GmbH, STADAPHARM GmbH, Teva GmbH, BIO Deutschland e. V., der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Pro Generika und vfa Bio. Das sind die Stellungnehmer.

Jetzt muss ich der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, weil wir heute ein Wortprotokoll führen. Ich bitte um eine kurze Rückmeldung, ob Sie anwesend sind. Für AbbVie müssten Dr. Malte Wolff und Stefan Rath da sein, ja, für AMGEN Frau Dr. Leonie Uhl und Herr Dr. Grajer, ja, für Biogen Herr Röhrer und Frau Dorn, ja, für Ferring Herr Dr. Goemann und Herr Zimmermann, ja, für Fresenius Kabi Herr Fister und Herr Gotthardt, ja, für Hexal Herr Poß und Herr Müller, ja, für Ipsen Herr Dambacher, ja. Herrn Bahr für medac habe ich schon gesehen. Für MEDICE müssten anwesend sein Herr Kilian und Frau Frauckmann, ja, für Merck Serono Frau Bilger und Frau Weinhold, ja, für Mundipharma Herr Trudrung und Frau Tafferner, ja, für Mylan Germany Frau Bulyha und Herr Dr. Mayr-Stein, ja, für STADAPHARM GmbH Herr Schlebrowski und Herr Schuster. – Die fehlen, dann ziehen wir sie einmal zurück. – Für Teva Herr Diessel. Das lassen wir auch offen. Für die AkdÄ Herr Prof. Ludwig, ja, für den Berufsverband der Deutschen Dermatologen Herr Strömer, ja, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Prof. Wörmann. Er war heute Morgen auch da.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin immer noch da oder wieder da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wieder da; und Herr Prof. Knauf. – Wir haben inzwischen weitergemacht, Herr Wörmann. Sie hatten Pause. – Herr Knauf ist auch anwesend; dann für

BIO Herr Kahnert. Er fehlt. Wir fragen nachher noch einmal nach. Frau ten Haaf vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller, ja, für den BPI Herr Wilken und Frau Marquardt, ja, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und Kompetenznetzwerk Darmerkrankung e. V. Frau Prof. Siegmund und Herr PD Bokemeyer, ja, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Prof. Krüger und Herr Prof. Fiehn, ja, Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie Herr Dr. Brunner, ja, für die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung Herr Prof. Däbritz, ja, für Pro Generika Frau Reichel und Frau Vogelsamer, ja, für den vfa Herr Frick und Herr Thom, ja.

Dann frage ich noch einmal nach: STADAPHARM, Herr Schlebrowski und Herr Schuster, sind Sie mittlerweile bei uns? – Fehlanzeige. Teva, Herr Diessel? – Ja. BIO Deutschland, Herr Kahnert? – Gesehen wurde er. Er ist da. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zur Struktur der heutigen Anhörung: Wir wollen, damit das nicht wie Kraut und Rüben durcheinandergeht, versuchen, das ein wenig zu strukturieren. Erste Vorbemerkung: Wir haben alle Ihre Stellungnahmen gelesen. Wir haben sie auch zur Kenntnis genommen und schon darüber diskutiert. Deshalb werden wir versuchen, die folgende Anhörung zu strukturieren. Der erste Block sollte sein: Austausch von Biologika, hier zunächst der Abs. 1, einmalige oder mehrfache ärztliche Umstellung von Biologika aus nicht medizinischen Gründen. Ich sage an der Stelle ausdrücklich: Es geht hier nur um die ärztliche Umstellung, weil sich eine Reihe von Stellungnahmen auf Apotheker bezogen haben. Das ist der zweite Schritt, den wir in einem nachgelagerten Verfahren beraten müssen. Hier sollten wir uns über die Evidenz für mehrfache Umstellungen, über die Problematik der Mikroheterogenität, Langzeitsicherheitsregister und weitere Fragestellungen unterhalten. Dann kommt in diesem Block auch der Abs. 4, Umstellung von Biosimilars untereinander.

In einem zweiten Block würde ich die vorrangige Abgabe von Rabattarzneimitteln aufrufen, also den Abs. 2, dann die Aufnahme der Verpflichtung zur Aufklärung und Schulung in die Arzneimittel-Richtlinie in Abs. 3, dann die Regelungen zu Ausnahmekonstellationen, Abs. 5, und die sehr streitbefangene Anlage zur Arzneimittelrichtlinie, den Abs. 6. Danach können wir uns über weitere Aspekte unterhalten.

Ich werde zunächst den Bänken zu dem jeweiligen Block die Möglichkeit geben, gezielt Fragen an einzelne Stellungnehmer oder an Stellungnehmer insgesamt zu stellen. Meine herzliche Bitte wäre, wenn Sie sich zu Wort melden, wenn eine Frage ins Nirwana oder an alle gestellt wird, dass Sie uns dann über den Chat ein x schicken – das mit dem Winke-Händchen ist problematisch –, um das hier nachzuvollziehen. Dann werden wir Sie aufrufen. Wir führen, wie gesagt, wieder ein Wortprotokoll – nur, dass Sie das wissen.

Dann würde ich an dieser Stelle den Block 1 aufrufen. Das ist „Austausch von Biologika“ und hier den ersten Unterblock „einmalige oder mehrfache ärztliche Umstellung von Biologika aus nicht medizinischen Gründen“, sprich: den Abs. 1 und hier die Problematik der Evidenz für mehrfache Umstellungen. Die Patientenvertretung hat schon adressiert, dass sie eine Frage stellen möchte. Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Dr. Sander: Ich habe eine Frage, die sich in zwei Teilfragen gliedert. Die möchte ich an die Fachgesellschaften stellen, zum Beispiel an die Vertreter der DGRh. Sie wissen, dass die Position A die Position der Patientenvertretung ist. Wir sprechen uns nur für einen einmaligen

Wechsel aus nicht medizinischen Gründen aus, da nur dafür ausreichend Evidenz vorliegt, das heißt vom Referenz auf Biosimilar oder umgekehrt. Wie bewerten Sie die Evidenz in Bezug auf die Unbedenklichkeit für multiples Switchen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sander. Die Frage ging zunächst an die DGRh, aber vielleicht auch an andere Gesellschaften. Wer macht das für die DGRh? – Herr Krüger.

Herr Prof. Krüger (DGRh): Das kann ich schnell übernehmen. Richtig ist, was Sie gesagt haben, dass es keine Evidenz für mehrfache Wechsel, vor allem zwischen verschiedenen Präparaten gibt. Es gibt Studien, die das Hin- und Herswitchen zwischen Original und Biosimilar untersucht haben. Da hat es keine Probleme gegeben. Studien, die das Switchen zwischen verschiedensten Präparaten, wenn auch des gleichen Wirkstoffes untersucht haben, gibt es bisher nicht. Das ist soweit völlig richtig.

Ich weiß nicht, ob wir an der Stelle schon über den realistischen Umgang mit diesem Problem reden sollten. Da sehen wir sicher ganz erhebliche Probleme. Durch Studien – das schließe ich einmal so ab – sind die bisher nicht ausgeräumt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich würde die Frage an die AkdÄ und andere weitergeben, aber bitte, machen wir zuerst die zweite Frage.

Frau Dr. Sander: Meine zweite Teilfrage bezieht sich auf die sogenannte Mikroheterogenität. Es geht darum, dass in den Diskussionen und den Beratungen der Unterschied zwischen einzelnen Chargen eines Präparates, also die sogenannte Mikroheterogenität, mit dem multiplen Switchen zwischen verschiedenen Präparaten gleichgesetzt wird. Ist diese Gleichsetzung in Ihren Augen möglich, wissenschaftlich zulässig? Ist sie notwendig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Prof. Krüger (DGRh): Soll ich das noch einmal machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie es. Danach würde ich die AkdÄ nehmen.

Herr Prof. Krüger (DGRh): Aus unserer Sicht ist das nicht gleichzusetzen. Richtig ist, Mikroheterogenität gibt es natürlich, das wissen wir alle. Damit kommt es immer wieder zu kleinen Wechseln. Was nicht wechselt, wenn eine neue Charge verwendet wird, ist der Pen, ist die Fertigspritze, ist die Lösung. Das bleibt identisch und damit für den Patienten – – Der vertraute Umgang mit dem Präparat, der Adhärenzprobleme und Ähnliches hervorrufen würde, ist durch die Mikroheterogenität nicht gegeben. Das ist ein ganz wichtiger zusätzlicher Aspekt neben dem, dass es kleine Abweichungen von Charge zu Charge geben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krüger. – Die AkdÄ hat sich auch expressis verbis zu diesen beiden Positionen geäußert. Ich würde jetzt die Fachgesellschaften der Reihe nach durchgehen. Die KBV hatte dazu, wenn ich das richtig sehe, auch noch eine Frage. Ich würde einfach einmal von oben nach unten abfragen, Herr Ludwig, dann vielleicht Herr Strömer, Herr Wörmann oder Herr Knauf, dann Gastroenterologie und Kinder- und Jugendrheumatologie und Herr Prof. Däbritz, sodass wir den Block einmal aus Sicht der Fachgesellschaften abgearbeitet haben. – Herr Ludwig, bitte.

Herr Prof. Wolf-Dieter Ludwig (AkdÄ): Die AkdÄ hat sich in ihrem Papier klar positioniert. Ich kann den Ausführungen von Herrn Krüger nur zum Teil zustimmen. Mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf Biosimilars gibt es in verschiedenen Studien. Die sind alle in unserer Stellungnahme aufgelistet. Darüber hinaus muss man berücksichtigen, dass die Anforderungen im Rahmen der Zulassung derartige Dinge durchaus erfassen. Von daher leuchtet es mir nicht ein, dass dieser mehrfache Therapiewechsel nicht evidenzbasiert ist. Es gibt sicherlich weniger Evidenz als für die andere Frage, aber es gibt durchaus Studien, die das zeigen.

Hinsichtlich der inhärenten Mikrovariabilität – das ist, glaube ich, unter allen Leuten, die sich mit Biosimilars beschäftigen, unbestritten – können diese Mikrovariabilitäten bei Originalpräparaten auftreten, sie können bei Biosimilars auftreten. Sie sind einfach auf den biotechnologischen Prozess der Herstellung zurückzuführen. Die chargenspezifische Mikrovariabilität, nicht Heterogenität, bewusst Mikrovariabilität, hat aus meinem Blickwinkel auch aufgrund der Vorgaben, die in der Zulassung festgelegt sind, keinen Einfluss auf die Wirksamkeit dieser Dinge, sondern ist einzig und allein darauf zurückzuführen, dass bei biotechnologischen Prozessen immer Dinge auftreten können, die jedoch nach allen Studien, die bisher vorliegen, keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Strömer.

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Vielen Dank, Herr Hecken, dass Sie mich auch zu den wissenschaftlichen Fachgesellschaften zählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Seien Sie doch nicht so pingelig, Herr Strömer.

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Nun bin ich heute der Vertreter des Berufsverbandes und möchte mich dazu nicht äußern. Dazu kann ich auch wenig sagen. So weit bin ich nicht im wissenschaftlichen Thema drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. Dann nehmen wir die DGHO. Jetzt wollte ich Sie aufwerten, Herr Strömer, und das hat wieder nicht geklappt. – Herr Wörmann oder Herr Knauf, wer möchte?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zuerst gern Herr Knauf, wenn Sie mögen.

Herr Prof. Dr. Wolfgang Knauf (DGHO): Herr Ludwig hat schon viel dazu gesagt, dem ich kaum etwas hinzufügen kann. Ich würde ebenfalls den Begriff der „Mikrovariabilität“ bevorzugen. Den haben wir auch bei den sogenannten Originalchargen, die biotechnologisch hergestellt werden. Wir wissen aus vielen Untersuchungen, dass es keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit hat. Mehr ist dazu eigentlich nicht zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Knauf. – Dann haben wir die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. Wer möchte? Frau Prof. Siegmund oder Herr Bokemeyer?

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS): Ich kann das gerne übernehmen und ergänzend anfügen, dass es für die chronischen Erkrankungen, insbesondere für die chronisch entzündliche Darmerkrankung keine Daten zu Multiswitch gibt. Wir haben hier eine Erkrankung, die kontinuierlich über Jahre mit diesen Präparaten behandelt wird, sodass wir Bedenken haben, dass Multiswitch durchgeführt wird, solange keine Daten vorliegen, eine vermehrte Antigenität des Antikörpers vorliegt und damit zum sekundären Therapieversagen führen könnte. Deshalb

plädieren wir im Moment ganz klar für einen einmaligen Switch. Dafür haben wir auch Daten, aber nicht für ein mehrfaches Wechseln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr PD Dr. Bokemeyer (DGVS): Darf ich das ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr PD Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich bin da völlig bei Frau Siegmund. Wir haben uns gemeinsam abgestimmt. Es geht vor allen Dingen darum, dass auch die Umstellung möglich ist. Es gibt neuere Daten bei CED, die auf dem amerikanischen Gastroenterologie-Kongress vorgestellt wurden, dass auch ein zweiter Switch von einem Biosimilar zu einem zweiten Biosimilar zu keinem Wirkungsverlust oder Antikörpern geführt hat. Das ist noch nicht so weit ausgebreitet, wie wir das vielleicht haben wollen. Aber es soll nicht wild Hin- und Hergeswitcht werden. Es verdichten sich die Zeichen, dass auch ein weiterer Switch wahrscheinlich keine Rolle spielt. Nur er soll nicht in der Apotheke immer wieder – aber dazu kommen wir später – gewechselt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe schon gesagt, dass wir die Apotheke erst in zwei Jahren haben. Vor diesem Hintergrund sind wir im Moment noch beim Doktor. – Dann würde ich jetzt die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Herrn Brunner, bitten.

Herr Dr. Jürgen Brunner (GKJR): Unsere größte Sorge ist die mögliche Entwicklung von Anti-Drug Antibodies und vonseiten der Kinder- und Jugendärzte die Tatsache, dass die Handlungsanleitungen in den unterschiedlichen Präparaten doch sehr differieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Herr Prof. Däbritz.

Herr Prof. Dr. Däbritz: Als Vertreter speziell der Kindergastroenterologie spreche ich insbesondere für die Patientengruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Entsprechend der Altersgruppe ist es für die Pädiatrie mit den Daten immer noch schwieriger als bei den betroffenen erwachsenen Patienten. Insofern liegen bei uns noch weniger Daten vor, sodass wir das Mehrfachwechseln aufgrund unzureichender Daten derzeit überhaupt nicht empfehlen. Eine entsprechende Empfehlung gab es auch von der Europäischen Fachgesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, die die vorhandenen Daten validiert hat, die es überhaupt gibt, und zu demselben Schluss gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Jetzt habe die Kassenärztliche Bundesvereinigung und dann GKV-SV, die zu diesem Komplex Fragen haben, die teilweise schon beantwortet sind. Bitte schön, KBV.

Frau Hörsken: Eine Vielzahl wurde schon beantwortet, aber vielleicht noch ergänzend: Auch für uns stellte sich die Frage, welcher Unterschied zwischen einem Switch vom Referenzprodukt zu einem Biosimilar besteht und von einem Switch vom Referenzprodukt zur weiteren Charge unter dem Gesichtspunkt, dass wir zum Teil massive Produktänderungen, sogar eine Änderung der Zelllinie haben, über die weder der Arzt noch der Patient Informationen erhalten. Wo sehen Sie den Unterschied zu einem Switch auf ein Biosimilar oder von einem Biosimilar zu einem Biosimilar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? Es müsste sich jemand melden.

Herr Prof. Klaus Krüger (DGRh): Ich kann noch etwas dazu sagen. Soll ich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Krüger, damit einer anfängt. Die Truppe ist noch etwas lahm.

Herr Prof. Klaus Krüger (DGRh): Ich habe schon gesagt, dass die Mikrovariabilität nicht das Problem ist. Für uns ist das Problem ein ganz pragmatisches. Der Patient muss bei jedem Wechsel mit einem anderen Pen, mit einer anderen Fertigspritze, mit einer anderen Lösung umgehen können. Das macht, wie wir aus verschiedenen Untersuchungen wissen, zum Teil enorme Probleme. Das ist nicht wie bei Generika – man bekommt eine neue Packung, die hat eine andere Farbe –, sondern das ist ein anderes Handling, das arbeitsaufwendig ist und womit der Patient zurechtkommen muss. Etwa zehn bis 20 % der Patienten haben schon mit dem Wechsel von einem Original zu einem Biosimilar zunächst einmal erhebliche Probleme. Wenn das ständig stattfindet, kann man sich vorstellen, wie das im praktischen Umgang mit dieser Therapie vor sich geht. Ständige Probleme bedeuten Gefahr für die Adhärenz, und Gefahr für die Adhärenz bedeutet, dass neue Schübe der Erkrankung ausgelöst werden, dass sie schlichtweg destabilisiert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Ludwig, AkdÄ.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich habe zwei Kommentare zu den Dingen, die vorher gesagt wurden. Was von Frau Siegmund gesagt wurde, ist nicht ganz richtig. Das finden Sie auch in unserer Stellungnahme. Es gibt bei chronisch entzündlichen Erkrankungen sehr wohl verschiedene Studien. Auch bei Inflammatory bowel diseases gibt es Studien zum Switching, die gezeigt haben, dass das ohne Auswirkungen auf die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen möglich ist.

Zu dem, was Herr Krüger sagte: Es geht aus unserer Sicht, aus Sicht der AkdÄ, nicht um das multiple Switchen, bei jedem neuen Biosimilar einen anderen Wirkstoff zu geben, einen anderen Biosimilar zu geben, sondern es geht um die Umstellung von Originator auf ein Biosimilar, und dort gibt es keine großen Probleme. Das zeigen alle bisher vorliegenden Daten. Von daher würde ich das nicht vermischen wollen. Dass man einem Patienten einmal einen Pen, dann ein anderes Applikationssystem zumutet, ist aus ärztlicher Sicht nicht vertretbar, zumal die Informationen derzeit immer noch sehr überschaubar sind, mit denen Patienten aus der Apotheke oder der Arztpraxis gehen. Aber es geht wirklich nur darum, dass diese Biosimilars mit den Originalpräparaten absolut vergleichbar sind und von daher ein Wechsel möglich ist. Wir haben uns besonders dazu geäußert, weil in dieser Position A steht: „lediglich einmal erfolgen“, was aus unserer Sicht wissenschaftlich absolut nicht begründet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dann Frau Sander von der PatV.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sollte ich das zusammenfassen. Aktuell ist das Thema Rituximab besonders relevant, weil es ein Blockbuster ist. Die nächsten vernünftigen Daten gibt es zu Trastuzumab. Ich glaube, in den meisten Fächern sind die meisten dieser Studien im Vergleich Original gegen eines der Biosimilars gegen ein anderes gelaufen, aber nicht weiter switchen. Ich glaube, für uns sind drei Punkte zusammenzufassen: Das eine ist: Die Evidenz zeigt bis jetzt, zumindest bei uns, dass es keinen Wirkungsverlust gibt, keine

erhöhte Antigenität. Das passt auch zu unseren älteren Daten, was G-CSF angeht, wo es diese Unterschiede ebenfalls nicht gab. – Das wäre die Evidenz.

Das Zweite ist, was gerade diskutiert wurde: Dieselben Sorgen und Ängste, die wir zu Beginn der Biosimilarzeit hatten, dass es Verlust an Wirksamkeit mit mehr Antigenität gibt – das wurde von den Pädiatern, glaube ich, geäußert – gibt es weiterhin, auch bei uns. Aber es gibt keine Evidenz dafür. Deshalb ist es, glaube ich, schwierig, das umzusetzen.

Der Punkt von Herrn Krüger ist für mich an anderer, nämlich Verlust von Compliance aufgrund der Applikation bei den Patienten, die das selbst machen. Ich denke, das muss extra berücksichtigt werden. Aber es ist anders als die Evidenz. Es ist die Beurteilung der Persönlichkeit des Patienten, seine Adhärenz, durch den behandelnden Arzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Sander und dann Frau Prof. Siegmund.

Frau Dr. Sander: Ich würde Frau Siegmund den Vortritt geben und danach fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Siegmund, bitte.

Frau Prof. Dr. Siegmund (DGVS): Herr Ludwig, ich möchte Ihren Punkt noch einmal aufnehmen. Ich möchte Ihnen überhaupt nicht widersprechen. Der Multiswitch, der gemacht wurde, ist von einem Biosimilar A zum Originator und wieder zurück zum Biosimilar, aber nicht an die dritte Substanz. Ich glaube, das ist das, wo wir ein wenig vorsichtig sein müssen. Aber ich glaube, wir sind uns alle einig, aus Patientenschulungsgründen sind wir alle ganz klar bei Ihnen, dass ein einmaliger Switch kein Problem ist, aber der Multiswitch im Verlauf zu Schulungsproblemen führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, wobei ich noch einmal daran erinnern möchte, Herr Ludwig hat, glaube ich, darauf hingewiesen, Herr Wörmann auch: Wir müssen zwischen möglichen Wirkungsverlusten und Compliance-Problemen durch die Applikationsform unterscheiden. Das diskutieren wir rauf und runter. Bei diversen COPD-Präparaten ist das immer die entscheidende Frage, auch bei Festbetragsgruppen etc. pp. – Jetzt Frau Sander, bitte.

Frau Dr. Sander: Zuerst möchte ich darauf eingehen, dass es bei der Zulassung der Biosimilars nicht so ist, dass sie absolut gleich sein müssen. Das ist auch eine EMA-Guideline. Da müssen wir vielleicht noch einmal zurückrudern, Herr Ludwig. Aber was ich fragen wollte, ist erst einmal an Herrn Wörmann gerichtet. Sie sagten gerade, wir hatten bei den Biosimilar früher das Problem, dass die Sorge bestand, und Sie redeten dann von den kleinen Biosimilars mit geringem Molekulargewicht, die als Substitution gegeben werden. Wie sehen Sie das im Vergleich zu den großen molekularen Antikörpern, die aufgrund ihrer Struktur große Proteine und besonders immunogen sind? Wir wissen, wenn man chronisch entzündliche Erkrankungen behandelt, dass da auf jeden Fall Antikörper entstehen. Ich weiß nicht, ob das in der Krebstherapie anders ist. Können Sie darauf vielleicht noch einmal eingehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Herr Ludwig?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich war, glaube ich, direkt angesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das direkt beantworten. Wir sehen diese Unterschiede bisher nicht. Es gibt zwar gewisse Unterschiede in der Wirksamkeit von Biosimilars. Sie haben vielleicht mitbekommen, dass es vor kurzer Zeit eine Studie zu Trastuzumab gab, wo das Biosimilar eine etwas höhere Remissionsrate als das Referenzarzneimittel hatte. Ob das wirklich so ist oder ob das eine Schwankung innerhalb von Studien angesichts der Patientenpopulation ist, kann ich nicht sagen. Aber wir sehen die Wirksamkeitsverluste bei den komplexen Molekülen bisher nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich würde das gern kurz ergänzen, Herr Hecken. Ich würde noch einmal daran erinnern: Ich rudere immer dann gern zurück, wenn ich Unsinn erzählt habe, aber in dem Punkt, der von der Patientenvertretung angesprochen wurde, rudere ich nicht zurück. Wir wissen, dass die Herstellung, die DNA-Technologie, die Hybridomatechniken, die Kulturmedien, Kulturbedingungen – – Alle diese Dinge können unabhängig davon, ob wir von einem Originalbiologicum oder über ein Biosimilar sprechen, zur Mikrovariabilität beitragen. Von daher kann man nicht erwarten, dass sich die Biosimilars anders verhalten als die Originalpräparate, die von Charge zu Charge eine Mikrovariabilität aufweisen. Das gilt auch für die Biosimilars, führt aber, wie gesagt, nicht zu einem Wirkungsverlust oder zu Nebenwirkungen. Vielleicht sollte man noch einmal daran erinnern, dass sich die einzigen Antikörper, die bisher in einer den meisten von Ihnen bekannten Studie nachgewiesen wurden, auf Antierthropoetin gerichtet hat, großes Paper im *New England Journal*. Es gibt bisher keine Hinweise, dass es Drug-Antikörper bei Biosimilars gab, die zu einer deutlichen Wirkungsabschwächung geführt haben. Da muss man einfach die Literatur konsultieren und die Evidenz berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Jetzt schaue ich einmal in Richtung KBV. Haben Sie weitere Fragen? – GKV, dann bitte. Wer macht das? – Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Vieles von dem, was wir fragen wollten, wurde schon beantwortet. Es gibt möglicherweise einen Detailpunkt, der mich beim Lesen der Stellungnahme verwirrt hat und den ich deshalb adressieren möchte. Das war die Stellungnahme der BIO Deutschland, die interessanterweise – und das als einzige – ausgeführt hat, dass sich die Molekülstrukturen der biosimilaren Wirkstoffe erheblich unterscheiden, was sich wiederum in einer unterschiedlichen Wirkweise, Pharmakogenetik sowie Immunogenität bemerkbar macht. Zudem muss – wurde dann weiter ausgeführt – bezüglich des Einflusses auf die Versorgung berücksichtigt werden, dass nicht ohne Risiken zwischen den einbezogenen Wirkstoffen gewechselt werden kann. Das steht nach meiner Wahrnehmung nicht nur im Widerspruch zu den jetzt geäußerten Diskussionen, sondern auch zu dem, was die anderen Stellungnehmer gesagt haben. Deshalb würde mich interessieren, woher BIO Deutschland diese Schlussfolgerung genommen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kahnert, Sie sind direkt angesprochen. Herr Kahnert von BIO Deutschland? Ist er noch da? Herr Kahnert, Sie können reden.

(Herr Kahnert antwortet nicht.)

Was mache ich jetzt? Soll ich jetzt die Antwort geben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist doch eine Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er scheint ein Problem mit dem Audio zu haben. Dann stellen wir ihn zurück. – Jetzt noch ein Blick in die Runde. – Keine Fragen. Dann würde ich ins Auditorium gehen, damit sich diejenigen, die bisher nicht zum Zuge gekommen sind, nicht so vernachlässigt fühlen. Die Fachgesellschaften hatten wir rauf und runter. Jetzt nehmen wir den Berufsverband der Dermatologen – nicht als Fachgesellschaft – oder die Verbände. Gibt es aus Ihrer Sicht Anmerkungen, die Sie besonders in den Fokus rücken wollen? Wie gesagt, die Stellungnahmen haben wir gelesen, eben auch die Pro- und Kontraargumente gehört, die sich zum einen auf die Frage bezogen, ob es einen Wirkverlust gibt oder nicht oder ob es möglicherweise einen Verlust an Compliance gibt. Das ist durch alle Stellungnahmen gegangen. Das muss man jetzt nicht von jedem noch einmal hören. Aber gibt es einen Aspekt, der aus Ihrer Sicht zu diesem ersten Block einmalige oder mehrfache ärztliche Umstellung von Biologika aus nicht medizinischen Gründen, Evidenz für mehrfache Umstellungen, Langzeitsicherheit etc. pp., noch gemacht werden müsste? Gibt es eine Wortmeldung? – Ich sehe keinen. Ist Herr Kahnert wieder bei uns? – Herr Rath, Sie haben sich gemeldet und Herr Throm dann auch.

Herr Rath (AbbVie): Ich möchte darauf hinweisen, dass wir unserem Auftrag der Arzneimittelüberwachung gerecht werden sollen. In Situationen des multiplen Switchens wird das Ganze etwas schwierig, weil die Expositionszeiten immer nur sehr kurz werden, um entsprechend sichere Daten erhalten zu können. Es gibt auch viele Produkte, die das schwarze Dreieck enthalten, das heißt, die eine besondere Überwachung erfordern, wie es von den Behörden vorgegeben ist. Das sind Aspekte, die ich gern einbringen wollte, weil uns das vor Schwierigkeiten stellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Wir nehmen jetzt ausdrücklich Bezug auf das, was Herr Rath auch in der Stellungnahme gesagt hat. – Jetzt haben wir Herrn Kahnert. Er ist über Telefon dabei. Herr Kahnert, wenn Sie vielleicht die Frage, die Herr Ermisch eben gestellt hat, beantworten könnten, weil Sie als BIO Deutschland als einziger den Hinweis gegeben haben? Danach würde ich Herrn Throm vom vfa nehmen.

Herr Kahnert (BIO Deutschland): Entschuldigung, ich habe Sie prima gehört, konnte aber selbst nicht sprechen. Interessanterweise ging das jetzt nicht, und es ging auch nicht am Bildschirm zu lösen. – Die Frage war, weshalb wir auf die Unterschiede hingewiesen haben. Das war das Feedback, das wir aus den Mitgliedsunternehmen erhielten. Wir haben sowohl Originalhersteller in der Mitgliedschaft als auch Biosimilarhersteller. An uns sind genau diese Punkte mit dem Hinweis herangetragen worden, dass es doch Unterschiede gibt, die zu den Punkten führen, die Sie gehört haben, auch von den anderen Experten, nämlich dass Biosimilar oft auf einer anderen Zelllinie erfolgt und aufgrund der Herstellung, die ähnlich ist, aber nicht gleich, diese Schwierigkeiten entstehen können. – Das vielleicht in aller Kürze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Throm.

Herr Dr. Throm (vfa): Ich wollte den Punkt von AbbVie bestätigen. Wir sehen eventuelle Probleme bei den Nebenwirkungsmeldungen, bei der Dokumentation, der genauen Zuordnung von Nebenwirkungsmeldungen bei mehrfachen Switches, zumal es monoklonale

Antikörper gibt, die über Wochen oder Monate im Patienten verbleiben. Wenn inzwischen das Präparat gewechselt wird, ist die genaue Zuordnung von Nebenwirkungen nicht mehr möglich. Wir unterstreichen den Punkt, der vorhin von Herrn Krüger gemacht wurde, was die Therapieadhärenz angeht.

Vielleicht zum Schluss noch ganz allgemein ein politischer Punkt zu diesem Verfahren: Ich glaube, die Prämissen, die damals dazu geführt haben, dass der Passus ins Gesetz kam, treffen heute so nicht mehr zu. Wir haben gesehen, dass der Switch von Originalpräparaten zu Biosimilars, der damit befördert werden sollte, inzwischen praktisch überflüssig geworden ist. Wir brauchen keine Nachhilfe, weil die Biosimilars aus eigener Kraft schon ein Jahr nach ihrer Zulassung und Vermarktung erhebliche Marktanteile gewinnen. Zum Zweiten: Wir haben die deutsche Ratspräsidentschaft laufen, und eines der Hauptthemen dort ist Relocation. Ich hoffe, es wird nicht so weit kommen, dass wir uns über die Rückverlagerung der Wirkstoffproduktion von Paracetamol und weiteren Kleinmolekülen aus Indien oder China nach Europa unterhalten und gleichzeitig hier durch eine brutalstmögliche Umsetzung dieses Gesetzespassus die hochtechnologische Produktion von Biopharmazeutika aus Europa in andere Länder vorantreiben. Ein letzter Satz noch: Wir haben einmal geschaut, wo die Biosimilars, die bisher zugelassen sind, produziert werden und gesehen, dass 30 % davon aus Asien kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Wir sind hier nicht bei der brutalstmöglichen Umsetzung eines obsoleten Gesetzgebungsauftrages, weil der Gesetzgebungsauftrag immer noch im Gesetz steht. Es steht Ihnen frei, im Rahmen der deutschen Ratspräsidentschaft dem Gesetzgeber zu sagen, dass er uns in der parlamentarischen Sommerpause durch eine Sondersitzung die Erledigung des Auftrages bis zum 16. August möglicherweise erlässt. Wir würden das sicher dann auch tun, weil wir dem Gesetzgeber unterworfen sind. Aber solange der Gesetzgeber diesen Gesetzgebungsauftrag im Gesetz hat – und ich habe keine Anzeichen dafür, dass er hier nach einer Veränderung giert –, haben wir jedenfalls als G-BA nicht zu beurteilen, ob ein Gesetzgebungsauftrag obsolet geworden ist. – Das aber nur als allgemein-politische Bewertung, als Replik auf das, was Sie gesagt haben. – Jetzt habe ich Herrn Gotthardt von Fresenius, dann Herrn Prof. Ludwig und Herrn Dr. Strömer.

Herr Dr. Gotthardt (Fresenius): Ich wollte nur darauf hinweisen: Wir haben mehrfach gehört, die Wirkstoffe sind sehr vergleichbar. Was aber noch ein wenig unterrepräsentiert ist, ist, dass die Hilfsstoffe durchaus zwischen den verschiedenen Produkten unterschiedlich sein können. Als Beispiel sei Humira von AbbVie angeführt, die gar keinen Puffer haben, und andere Produkte, die Acetat- oder Zitratpuffer haben. Zudem ist es nicht nur eine Änderung des Devices im Sinne des Handlings für die Patienten, sondern zum Beispiel unterschiedliche Nadeldicken der Devices, 29-G-Nadeln gegenüber 27-G-Nadeln, und als dritter Punkt, dass nicht alle Devices im Bereich der Adalimumab-Biosimilars zum Beispiel latexfrei sind. Das kann zusammengenommen zu Problemen im Bereich des Multiswitches führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gotthardt. – Herr Prof. Ludwig und Herr Dr. Strömer.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich habe zwei Bemerkungen.

(Unterbrechung durch Tonausfall)

... dass die AkdÄ sowohl in ihren Leitfäden als auch im Deutschen Ärzteblatt wiederholt daran appelliert hat, dass Nebenwirkungen mit der Chargenbezeichnung erfolgen. Inzwischen passiert das auch weitgehend, sodass wir sehr wohl wissen, ob es sich um eine andere Charge handelt und dass bei der Interpretation der Nebenwirkungen durchaus berücksichtigen. Es ist Voraussetzung, wenn man im Rahmen der Pharmakovigilanz Nebenwirkungen beurteilt, dass man die Chargennummer und die Chargenbezeichnung kennt. Deshalb hat die AkdÄ mehrfach darauf hingewiesen.

Etwas merkwürdig, ähnlich wie Herr Prof. Hecken, fand ich die Formulierung. Man muss sich vorstellen: 2008 haben wir den ersten Leitfaden zu Biosimilars geschrieben. Wir sind jetzt im Jahr 2020. Wir wissen inzwischen, dass die Umstellung – wir reden nicht über das willkürliche multiple Switchen – von einem Originalpräparat auf ein Biosimilar ein erhebliches Einsparpotenzial hat, das langsam – man sollte sich ab und zu den Arzneiverordnungsreport anschauen, da findet man die genauen Zahlen – zu einer Kostenersparnis in unserem Gesundheitssystem führt, ohne dass die Patienten eine Einbuße in der Qualität der Versorgung haben. Von daher fand ich diese Ausführungen nicht sehr hilfreich. Biosimilars können wir heute einsetzen, wenn wir als Ärzte unsere Patienten adäquat informieren. Es geht darum, dass wir dabei auch die Adhärenz beachten. Aber das erfolgt über vernünftige Information der Patienten, um die sich beispielsweise die AkdÄ sehr intensiv gekümmert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Ludwig. Ich möchte jetzt nicht in einen allgemein-politischen Diskurs eintreten. Die Frage der Adhärenz, die Frage, wie die Compliance der Patienten ist, welche Probleme es gibt, und die Frage, wie Wirkmechanismen bei Umstellungen sind, beantwortet sich für mich erstaunlicherweise in Abhängigkeit von Biosimilar-Vereinbarungen in einzelnen KV-Bezirken durchaus unterschiedlich. Dort, wo bestimmte Anreize gegeben werden, ist man in der Vergangenheit doch wesentlich flexibler gewesen, ohne dass aus den Ländern, die eine relativ hohe Biosimilar-Quote haben, irgendwie mehr Gefährdungen der Patientenwohlfahrt bekanntgeworden wären. Das mag nur auf fragmentarischer und rudimentärer Wahrnehmung beruhen. In anderen KV-Bezirken ist man ein wenig zurückhaltender. Vor diesem Hintergrund werden wir das sehr sorgfältig zu prüfen haben. Aber pauschal hier Teile abzugeben, ist relativ schwierig, wenn man sich die einzelnen Bundesländer untereinander anschaut. – Jetzt Herr Dr. Strömer und dann Frau Dr. Bilger.

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Das war genau mein Stichwort. Wir haben diese Quoten tatsächlich in den allermeisten Bundesländern. Wir sehen beispielsweise bei Westfalen-Lippe, dass die Quoten im Wesentlichen eingehalten werden. Dort sind bis zu 70 % Biosimilars gefordert. Deshalb verstehe ich nicht so ganz, wo der zusätzliche Handlungsbedarf herrührt. Ich habe eher die Befürchtung, dass die Aufforderung an den niedergelassenen Kollegen und die Kollegin dazu führt, dass es jetzt noch sperriger wird. Die wenigen Kollegen, die sich zumindest in meinem Fachgebiet dieser Aufgabe der hochpreisigen Therapie von Patienten, der richtigen Patientenauswahl, widmen, werden sich noch weiter ausdünnen, wenn man noch mehr Regularien einzuhalten hat und das Wissen, wann zum Beispiel Lieferengpässe da sind, wo sie da sein müssen und wie lange sie da sind. Die Handhabung dieses Bürokratiemonsters wird in meinen Augen dazu führen, dass noch weniger Kolleginnen und Kollegen diese Segnung der Medizin ihren Patienten zugutekommen lassen werden.

Das Zweite, was ich kurz anmerken möchte, ist die Registerpflicht für Biosimilars. Wir werden in Zukunft zunehmend mit Registerdaten arbeiten und sind auch ... (akustisch nicht verständlich) als die Nebenwirkungsmittelungen, die laut Gesetz vorgeschrieben sind, aber

nach meinem Dafürhalten von den Kollegen und Kolleginnen nicht immer so ausgeführt werden, sodass wir zumindest in den Registern gleiche Regelungen für die Biosimilars haben wie für die Originatoren, damit unsere Wissenschaftler Erfahrungen sammeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Strömer. Es wäre schade, wenn im Bereich der Dermatologie die biologischen Arzneimittel den Patientinnen und Patienten nicht zugutekämen – wir haben uns gerade letzte Woche noch auf der Parkbank darüber unterhalten, wir treffen uns gelegentlich auf Parkbänken vor Veranstaltungen, um die frische Luft zu genießen –, weil ich gerade im Bereich der Dermatologie noch sehr große Fortschritte sehe. Aber wir werden sehen. – Jetzt haben wir Frau Dr. Bilger und Herrn Dr. Bokemeyer.

Frau Dr. Bilger (Merck): Ich möchte dazu sagen, dass sich die Ärzte genau wegen der Formulierung manchmal wegen Unverträglichkeiten für ein Präparat entscheiden. Was noch nicht zur Sprache kam, ist die Sache mit der Kühlfreiheit. Manche Präparate haben Kühlfreiheit, manche für wenige Tage, manche für die ganze Behandlungsdauer, solange eine Kartusche zu benutzen ist. Andere haben sie gar nicht. Wenn man das ständig wechselt, kommt der Patient komplett durcheinander.

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

Herr PD Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich komme aus Westfalen-Lippe, was eben auch wegen der Biosimilar-Benutzung angesprochen war. Sie haben gesagt, es gibt in verschiedenen KV-Bereichen unterschiedliche Frequenzen. Die sind aber nicht nur dadurch erklärt, dass es dort verschiedene Vorgaben gibt, sie sind einfach durch die Mechanismen erklärt. In einzelnen Ländern gibt es Zusammenarbeit zwischen KV, Industrie und Berufsverbänden. Dort werden zum Beispiel durch Selektivverträge und Fortbildung solche Maßnahmen gefördert, und in anderen Ländern wie Niedersachsen gibt es Drohungen mit Regressmaßnahmen, die zu dem gleichen Ergebnis führen, dass nach einem Jahr ähnliche Biosimilar-Benutzungen entstehen, aber über einen anderen Mechanismus. Das muss man einfach sehen. Es ist sicherlich sehr viel besser, wenn man hier eine Zusammenarbeit hat. Das hat sich in Westfalen-Lippe in den letzten Jahren gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich wollte damit keine Diskussion über die Mechanismen provozieren, durch die jetzt relativ hohe Biosimilar-Quoten generiert werden, sondern meine Aussage war lediglich diejenige, dass es KV-Bezirke gibt, in denen es eine sehr hohe Biosimilar-Quote gibt und für mich jedenfalls bislang wahrnehmbar weder die Morbidität noch die Mortalität der Patientinnen und Patienten, die dann „Opfer“ oder vielleicht auch Profiteure dieser Umstellungen sind, signifikant anders sind als in Bundesländern, in denen man bei Quoten von 20 % herumkrebst. Das war der Kern dieser Aussage, der keinen Anspruch auf evidenzbasierte Richtigkeit hat, weil ich es nicht risikoadjustiert und randomisiert und Gott weiß wie verglichen habe, sondern ich habe mir einfach einmal die Zahlen angeschaut. Das sollte ein allgemeiner Hinweis sein, um die Diskussion zu beflügeln. – Frau Sander, bitte schön.

Frau Dr. Sander: Es wurde schon zweimal angesprochen, dass man die Langzeitdaten erheben möchte, um vielleicht gegebenenfalls Unterschiede zwischen den einzelnen Präparaten herausarbeiten zu können. Das ist aus Patientensicht sehr zu begrüßen, zum

Beispiel auch Nebenwirkungen mit Chargenbezeichnung usw. Ich glaube, das DRFZ ist leider nicht als Stellungnehmer in der Anhörung dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer ist das?

Frau Dr. Sander: Das Deutsche Rheumaforschungszentrum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Frau Dr. Sander: Das ist schade. Ich weiß nicht, ob jemand anders über die Schwierigkeiten Auskunft geben kann oder wie es möglich ist, diese Chargen wirklich den entsprechenden Präparaten zuzuordnen, und vor allem auch die Nebenwirkungen den entsprechenden Chargen und Präparaten zuzuordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war eben schon kurz angesprochen. Ich glaube, Herr Ludwig hat es gesagt. Aber vielleicht können wir noch einmal dazu zurückkehren. Herr Ludwig hat gesagt, dass es jedenfalls der Goldstandard sei, dass die einzelnen Chargen gekennzeichnet sind und man Nebenwirkungen den Chargen zuordnet. So habe ich es jedenfalls vorbehaltlich der endgültigen Formulierung im Wortprotokoll abgespeichert. Vielleicht kann Herr Ludwig noch etwas dazu sagen und sonst jeder andere auch.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich habe dem nichts hinzuzufügen. Sie haben das richtig wiedergegeben. In jeder Packungsbeilage ist die Chargenbezeichnung, und die wird angegeben. Das ist Voraussetzung. Allerdings – das kann ich aus der Pharmakovigilanz sagen, passiert das derzeit nicht immer. Das heißt, hier ist sicherlich auch bei denen, die Nebenwirkungen melden, deutlicher Lernbedarf, dass man die Chargenbezeichnung angibt. Wir haben dazu im *Deutschen Ärzteblatt* bereits mehrfach eine ganz klare Position dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. Danke auch dafür, dass ich es richtig wiedergegeben habe. Ich führe nämlich auch noch das Wortprotokoll, weil ich nicht ausgelastet bin. – Nachfrage von Frau Sander, dann Herr Zimmermann, Herr Dr. Bokemeyer und Herr Rath. Bitte, Frau Sander.

Frau Dr. Sander: Dass das der Goldstandard sein sollte, da bin ich wirklich bei Ihnen. Das finden wir auch sehr gut. Ich wollte die Praktiker hören, wie es in der praktischen Umsetzung möglich ist, das zu gewährleisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu?

Herr PD Dr. Bokemeyer (DGVS): Dazu würde ich gern etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr PD Dr. Bokemeyer (DGVS): Wir machen viele Registerstudien dazu und versuchen, diese Daten zu erheben, was nicht trivial ist, weil wir bei TNF nach einem Jahr doch sehr viele Wechsler wegen irgendwelcher sekundärer loss of response oder Antikörper haben. Wir haben Schwierigkeiten, diese Chargennummern alle zu bekommen, obwohl wir sonst schon alle Nebenwirkungen automatisiert melden. Bei subkutanen Präparationen ist es von der Praxis und dem Verordner her wirklich schwierig, die Chargennummern zu dem Patienten zu

korrelieren, wenn er sich das Rezept geholt hat. Bei i. v. mag das noch gehen, bei subkutan haben wir das bisher nicht hinbekommen, muss ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Zimmermann, Herr Rath, Herr Krüger.

Herr Zimmermann (Ferring): Ich habe eine Frage: Bei der gesamten Problematik stellen Sie regelhaft auf das Verhältnis zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar ab. Wir haben bei den Somatotropinen eine Sondersituation, dass wir neben dem Referenzpräparat Genotropin und dem Biosimilar fünf weitere Originalpräparate haben. Wie stellen Sie sich eigentlich die Stellung dieser untereinander und gegenüber dem Biosimilar vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, das ist eine Anhörung. Wir hören Sie an, und Sie haben uns nicht anzuhören. Wie wir uns das vorstellen, werden wir Ihnen mitteilen. Wir beantworten hier keine Fragen. Tut mir furchtbar leid. Wir haben das schon aus Ihrer Stellungnahme zur Kenntnis genommen, wir nehmen es jetzt noch einmal zur Kenntnis, sonst endet das hier im Desaster oder im Fiasko. – Herr Rath und dann Herr Prof. Krüger.

Herr Rath (AbbVie): Ich wollte auch kurz die Lanze für die Register brechen. Natürlich kann eine unmittelbar auftretende Nebenwirkung erfasst, gemeldet und hoffentlich auch zugeordnet werden. Das Register erfasst aber gerade auch, wenn wir in Richtung multiple Switches denken, welchen Einfluss multiple Switches zum Beispiel auf die Immunogenität haben. Möglicherweise sind es gerade diese multiplen Switches, die einen Einfluss haben. Das heißt, wir können die Nebenwirkungen dann nicht mehr zuordnen, ob es das Medikament war oder ob es möglicherweise andere Effekte in der Historie gab, die dazu geführt haben. Deshalb war mir der Hinweis zum Register aus unserer Sicht wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Krüger und dann Herr Ermisch.

Herr Prof. Klaus Krüger (DGRh): Unmittelbar zum Register, weil vorhin das DRFZ angesprochen wurde: Es ist definitiv so, dass im RABBIT-Register – das ist unser Biologika-Register – Chargennummern nicht erfasst werden und damit nicht unbedingt zuverlässig dokumentiert wird, welches Biosimilar von Adalimumab zum Beispiel gerade angewendet wird. Der zweite wichtige Aspekt, den ich noch einmal unterstreichen kann: Man wird keine Langzeitbeobachtungen bezüglich einzelner Präparate zustande bekommen, natürlich bezüglich Wirkstoff, das ist klar, aber bezüglich einzelner Präparate, wenn der multiple Switch letztendlich stattfindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann teilen wir bei den Biosimilars nach einer erfolgten Biosimilar-Zulassung das Schicksal, das wir dann – das ist jetzt ganz platt – auch bei Generika haben. Wir sprechen hier bewusst nicht über Generika. Wir haben immer diesen Zeitlauf, in dem wir den Originator hatten und dessen Wirkung gesehen haben. Dann haben wir eine Biosimilar-Zulassung, die doch gewissen Ansprüchen genügen muss. Dann sage ich einmal, wenn die Register bislang die Chargennummer nicht erfassen, hat man zwei Möglichkeiten: Entweder diskutiert man über die Vollständigkeit, Validität, Zielführung der Register oder sagt, das kann man ändern. Dann kann man möglicherweise Wirtschaftlichkeitspotenziale in der GKV erschließen, die man braucht, weil gerade mit den Biosimilars und mit biologischen Arzneimitteln die üblichen Generika-Effekte nicht mehr eintreten, die wir in der Vergangenheit hatten, um hochpreisige Originatoren bezahlen zu müssen. Da würde ich präferieren, dass man darüber nachdenkt, wie man in diesen Registern zumindest die Chargennummern vernünftig abbildet. Oder man sagt, man lässt die ganze Nummer sein. Das scheint aber nicht

der Auftrag zu sein, den der Gesetzgeber verfolgt hat, ausweislich der gesetzlichen Begründung. – Jetzt habe ich Herrn Ermisch und danach Herrn Strömer.

Herr Dr. Ermisch: Möglicherweise ist das jetzt in der Diskussion schon etwas spät, aber trotzdem: Das Gegenüberstellen, auf der einen Seite die Befürchtung multipler Switches, die Befürchtung, man könne dann Arzneimittel nicht mehr nachverfolgen, steht in einem interessanten Spannungsverhältnis zu der von anderen Stellungnehmern geäußerten Ansicht, dass die gesetzliche Regelung eigentlich unnötig sei, weil das, was der Gesetzgeber erreichen wollte, schon umfassend erreicht sei, wenn man einmal annimmt, dass in den Regionen schon valide Biosimilar-Quoten erreicht wurden. Es wird vom Original auf das Biosimilar umgestellt. Das heißt, die Wirtschaftlichkeitsreserven, die es gibt, werden zu großen Teilen schon gehoben. Dann stellt sich mir die Frage, wo der Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit der Umstellung durch den Arzt ist, die jetzt vorgeschlagene Regelung, egal, in welcher Ausführung, A, B1 oder B2, zu erreichen, wo Sie die Befürchtung hernehmen, dass Ärzte plötzlich ihr Verordnungsverhalten ändern. Das Wirtschaftlichkeitsgebot in der Auswahl der Therapie gilt schon, seit es die Biosimilars gibt und auch vorher. In seinem Grundsatz wird das durch die Regelung, egal, in welcher Ausführung, nicht angetastet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu eine Wortmeldung? – Ich habe Herrn Strömer, der sich ohnehin gemeldet hatte. Zum vorherigen Block kann sich währenddessen jemand überlegen, ob er auf Herrn Ermisch antworten möchte. – Herr Strömer, dann nehmen wir Sie dazwischen.

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Ich muss noch einmal kurz auf die Registerdaten zurückkommen. Irgendwie muss ein Register finanziert werden. Die Originatorenhersteller haben meiner Kenntnis nach eine Verpflichtung, Bilanzdaten zu erheben und entscheiden sich häufig dafür, das über ein Register abzubilden. Das ist bei den Biosimilars eben nicht so. Das heißt, sie müssten kostenfrei im Register geführt werden. Da sehe ich ein gewisses Risiko, dass dann die Daten doch nicht erhoben werden können, weil es nicht finanzierbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strömer. – Es gibt keine Wortmeldung. Dann lassen wir Ihre Bemerkung so stehen, Herr Ermisch. Gibt es zu dem Block weitere Wortmeldungen? – Nein. Dann würde ich weitergehen. Frau Sander, bitte ganz konkret.

Frau Dr. Sander: Wobei ich mir nicht sicher bin, ob die Frage schon beantwortet wurde. Ich würde sie aber trotzdem gern stellen. Es geht um die DGHO. Sie schreiben, aus Sicht der DGHO ist die Position B1+B2 mit Einschränkung zu favorisieren. Es geht um den Abs. 1, über den wir jetzt sprechen. Wir würden gern nachfragen – Sie sagen „mit Einschränkungen favorisieren“, und es geht um den multiplen Switch –, warum Sie sich nicht für Position A entschieden haben. Der Kernpunkt ist der multiple Switch auch zwischen Biosimilars.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das für die DGHO machen? Herr Wörmann oder Herr Knauf?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Knauf kann das machen. Ich glaube, dass das widerspiegelt, was ich eben formuliert hatte, dass es durch den multiplen Switch bei den komplexen Molekülen vielleicht doch einen Wirkungsverlust gibt. Ich habe aber auch deutlich gemacht, dass es um die Sorge geht, die wir ausdrücken, weil die einfachen Studien, die wir bisher gesehen haben, das nicht belegt haben. Auch das wurde schon diskutiert. Wir sind hier

in einem Raum, in dem wir in fünf Jahren sicher mehr Evidenz dazu haben, wenn wir mehr Switches beobachtet haben. Wir können nicht leugnen, dass es Argumente gibt, die einen multiplen Switch vielleicht positiv erscheinen lassen. Wir müssen aber, wenn wir fair sind, sagen, die Evidenz ist im Moment nach den Daten, die wir haben – und das ist vor allem bei den komplexen Molekülen wie Rituximab und Trastuzumab –, so, dass wir bisher keinen Wirkungsverlust sehen. – Herr Knauf, mögen Sie das noch kommentieren?

Herr Prof. Dr. Wolfgang Knauf (DGHO): Ich will mich dem zunächst einmal anschließen. Der Punkt ist der, dass bei multiplen Switches bei komplexen Molekülen nach unserer Erfahrung keine ausreichende Evidenz vorliegt, dass wir dagegen bei anti-CD20 beispielsweise oder Trastuzumab bei den einfachen Switches keine Probleme sehen. Deshalb der Zusatz „mit Einschränkungen“. Die Entwicklung ist derart dynamisch, dass wir uns unter Umständen in zwei, drei Jahren anders positionieren würden, aber im Moment wollen wir diese Einschränkung noch stehenlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Sander, reicht das? – Okay. Dann haben wir den Block 1, „Austausch von Biologika, einmalige oder mehrfache ärztliche Umstellung“ und den Block „Umstellung von Biosimilars untereinander“ aus Sicht der Fragen der Bänke abgearbeitet.

Dann würde ich zur „Vorrangigen Abgabe von Rabattarzneimitteln (Abs. 2)“ kommen. GKV-SV hat dazu eine Frage, auch die PatV, wenn ich das richtig sehe. – Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Es gab mehrere Stellungnahmen, die sich mit den Rabattverträgen auseinandergesetzt haben. Eine war für mich eindrücklich, deshalb wollte ich sie herausgreifen. Das war die Stellungnahme der Ferring, die darauf hingewiesen hat, dass zwar einerseits die Laufzeit von Rabattverträgen auf maximal zwei Jahre festgelegt sei, dass aber insbesondere, wenn Open-House-Verfahren zum Einsatz kämen, das noch variabler sei und es theoretisch wechselnde Vertragspartner geben könnte. Das hat uns als Krankenkassen vor gewisse Rätsel gestellt. Auch der Open-House-Vertrag hat eine Laufzeit. Das einzige, das zu dieser Volatilität führen könnte, wäre, dass der pharmazeutische Unternehmer dann einen Monat rein-, nächsten Monat raus-, dritten Monat wieder rein-, vierten Monat wieder herausgehen könnte, was aber kein Verhalten ist, das wir in der Vergangenheit beobachtet haben. Deshalb wären wir dankbar, wenn Sie das mit irgendwelchen Beispielen untermauern oder uns erklären könnten, warum das ein vernünftiges Marktverhalten von Unternehmen im Bereich der Biosimilars sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Jetzt haben wir Herrn Fister.

Herr Fister (Fresenius): Zu dem angesprochenen Punkt, dass sozusagen nur der pharmazeutische Unternehmer aus dem Open-House-Vertrag aussteigen kann: Die zwei Jahre Laufzeit sind die Maximallaufzeit. Wir beobachten in letzter Zeit häufig, dass auch die Krankenkasse, sozusagen das Pendant, frühzeitig die Open-House-Verträge kündigt und dann noch einmal veröffentlicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Wortmeldungen dazu? – Das sehe ich nicht. Möchte sich noch jemand aus dem Auditorium oder aus dem Kreis der

Stellungnehmer dazu äußern? – Ich sehe keine Wortmeldung. Dann PatV, Sie hatten vielleicht eine Frage.

Frau Dr. Sander: Ja, wir haben eine Frage. In der Richtlinie zur Regelung zum Austausch von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln geht es darum, wirtschaftlich zu sein. Wie sehen Sie die Regelung in Bezug auf die Rabattverträge? Wie ist die Umsetzung in der Praxis möglich, das kostengünstigste Arzneimittel zu finden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Strömer, dann Herr Bokemeyer.

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Für die niedergelassenen Ärzte ist es nicht immer einfach, das richtige Präparat zu finden, das aktuell am günstigsten ist. Sie kennen alle die Problematik, dass wir keinen Einblick in die Rabattverträge haben. Auch das Arztinformationssystem ist noch nicht so am Start, dass wir damit arbeiten können. Nach dem, was in den Tragenden Gründen beschrieben ist, wissen wir nicht, wie man mit Lieferengpässen umgeht, was ein solcher Lieferengpass ist, für den Patienten oder für die nächsten zwei Wochen oder lokal, und wie ich das als Therapeut nachweisen kann, wenn ich nicht gewechselt habe. Wir kennen die sich ändernden Rabattverträge nicht. Das hängt auch von der Geschwindigkeit ab, mit der unsere Softwarefirmen die Medikamentendatenbank aktualisieren. Somit unterliegt das nicht immer der Hoheit des Verordners. Es wird für die Anwender schwierig werden, tagesaktuell immer das aktuell am günstigsten verfügbare Biosimilar zu finden. Das macht die Sache zunehmend sperriger.

Auch die instabile Therapiesituation, von der die Rede ist, ist nicht genau definiert, sodass man sich in Zukunft trefflich darüber streiten können wird, was denn eine instabile Therapiesituation ist. Das heißt, wir bekommen das als Antwort auf die Anfrage von der GKV-Bank. Wir bekommen jetzt zusätzliche Regularien, die wir abprüfen müssen, bevor wir das genehme oder richtige Arzneimittel finden. Damit wird es noch sperriger, und es werden sich noch mehr Leute aus der Verordnung verabschieden. Es ist tatsächlich so, dass 30 % der Dermatologen regelmäßig Biosimilars verordnen. Ich würde mir da mehr wünschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strömer. – Jetzt habe ich Herrn Bokemeyer, Herrn Ludwig und Frau Hörskén.

Herr PD Dr. Bokemeyer (DGVS): Aus Sicht des Niedergelassenen kann ich dem zustimmen. Es gibt in der Gastroenterologie viel höhere Zahlen bezüglich Biosimilars. Aber wir haben das Problem, dass wir die Wirtschaftlichkeit tragen müssen und nicht wissen, wie die Rabattverträge gestaltet sind. Daraus ergibt sich ein wesentlicher Faktor für die Verordnung. Für die Gastroenterologen ist nicht wichtig, ob alles gleich ist, ob alles gleich gut ist. Vor allen Dingen ist wichtig, dass in Selektivverträgen abgesichert ist, dass die Krankenkasse, der Kostenträger, zum Beispiel auf Regressverfahren verzichtet. Das ist ein wesentlicher Faktor, der in der täglichen Verordnung vor Ort eine Rolle spielt, weil das die Angst bei den Niedergelassenen prägt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Prof. Ludwig, dann Frau Hörskén.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Die AkdÄ ist prinzipiell ein Verfechter der Rabattverträge und glaubt nicht, dass die Rabattverträge bei Generika für Lieferengpässe verantwortlich sind. Das

haben wir wiederholt im Gesundheitsausschuss formuliert. Trotzdem sehe ich bei Rabattverträgen im Zusammenhang mit Biosimilars Probleme und kann die Sorgen der niedergelassenen Ärzte durchaus nachvollziehen. Die Rabattverträge werden für einen bestimmten Zeitraum abgeschlossen und können sich dann ändern. Das ist den Ärzten eigentlich nicht zuzumuten. Das würde zu diesen multiplen Umstellungen führen, über die wir zum Abs. 1 ausführlich gesprochen haben. Es würde für die Ärzte einen erheblichen zeitlichen Aufwand bedeuten, ihre Patienten darüber adäquat zu informieren. Deshalb sehe ich derzeit durchaus Probleme bei den Rabattverträgen für Biosimilars. Sie dürfen in keinem Fall dazu führen, dass die Patienten multipel umgestellt werden, weil sich diese Rabattverträge verändern. Sie dürfen auch nicht dazu führen – wir sprechen schon über Register, ich bin erstaunt, wie bereitwillig jetzt Register geführt werden sollen, die auch einen erheblichen zeitlichen Aufwand bedeuten –, dass durch die Rabattverträge der zeitliche Aufwand der behandelnden Ärzte noch deutlich gesteigert wird. Das halten wir für nicht vertretbar und haben das in unserer Stellungnahme auch so formuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Frau Hörsken.

Frau Hörsken: Bei den Ausführungen, die gerade gemacht wurden, habe ich den Eindruck gewonnen, dass Sie es quasi als Pflicht ansehen, bei bestehenden Rabattverträgen – nehmen wir jetzt ein Original und dazu gibt es mit drei Biosimilar-Anbietern Rabattverträge – einen Preisvergleich vorzunehmen. Das sehe ich nicht so. Es ist ausgeführt worden, dass Sie den tatsächlichen Preis bei den Rabattverträgen, der der Krankenkasse entsteht, nicht kennen. Habe ich das falsch verstanden? Ich wäre jetzt davon ausgegangen, dass Sie eigentlich nur schauen, ob es irgendwo einen Rabattvertrag gibt, was in der Verordnung als wirtschaftlich zu betrachten ist, aber dass dann keine Verpflichtung besteht, wenn Sie ein wirtschaftliches Produkt verordnet haben – nehmen wir als Beispiel, Sie haben ein rabattiertes Produkt verordnet –, dann mit Markteintritt eines weiteren rabattierten Produktes einen Wechsel vornehmen zu müssen. Oder habe ich die Stellungnehmer falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hörsken. – Wer möchte dazu? – Ich sehe überhaupt keinen. Winkt mal jemand? – Es winkt auch keiner. – Herr Strömer.

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Grundsätzlich habe ich das so verstanden, dass wir als Verordner angehalten sind, immer zu schauen, was aktuell das günstigste rabattierte Biosimilar ist. Wenn unsere Patienten zum Beispiel die Kasse wechseln und sich gegebenenfalls der Rabattvertrag ändert, müssen wir auch das Medikament ändern. Wenn ein neues Medikament, ein neues Biosimilar zu einem günstigeren Preis angeboten wird, weil der Preis nachverhandelt wurde oder der Anbieter den Preis weiter senkt, müssen wir uns immer darüber informieren, wann dieses Präparat günstiger ist und dieses verordnen. Dann kommt drei Monate später der Nächste und sagt, wenn die mit dem Preis heruntergehen, können wir das auch. Dann muss ich wieder umstellen, weil das nächste Medikament das günstigste ist. So habe ich das verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strömer. – Frau Hörsken, das ist genau der Punkt. – Herr Bokemeyer.

Herr PD Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich wollte nur kommentieren, Herr Strömer, so ist es nicht. Sie wissen nicht, was im Rabattvertrag verhandelt ist und wie die Rückzahlung von der Firma

an die Kostenträger passiert. Darum können Sie das nicht beeinflussen, wenn der Patient die Kasse wechselt. Das ist leider nicht möglich.

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Das Arzteinformationssystem soll das aber ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Unter anderem. Das verändert alles. Die Welt wird dann ganz neu. Wen haben wir jetzt noch? –

Herr Prof. Dr. Knauf (DGHO): Ich bin selbst Niedergelassener und kann die vorangegangenen Argumente voll unterstützen. Es kann nicht sein, dass der Niedergelassene permanent Preisvergleiche vornimmt und sich beim Wechsel der Krankenkasse, der seit geraumer Zeit möglich ist, wiederum ein völlig neues Licht auf Rabattverträge eröffnen würde. Bei dem Patienten würde ein schlechter Eindruck entstehen, dass sich seine Medikation ausschließlich nach wirtschaftlichen Gegebenheiten richtet. Natürlich sehen wir uns in der Verpflichtung, nach SGB V ein wirtschaftliches Ordnungsverhalten an den Tag zu legen, aber es wäre sehr hilfreich, wenn man die Verordnung etwas befördern möchte, dass man bei solchen Verordnungen – das Medikament ist sowieso schon rabattiert – in jedem Falle von Androhungen von Regressen wegen angeblich unwirtschaftlichen Verhaltens absehen müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das war noch einmal auf den Punkt gebracht. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen dazu? – Das sehe ich nicht. Dann kommen wir zur „Aufnahme der Verpflichtung zur Aufklärung und Schulung in die Arzneimittel-Richtlinie (Abs. 3)“. Dazu haben KBV und GKV Fragen. – Frau Hörsken, bitte.

Frau Hörsken: Bezüglich der Beratung und Information des Patienten sind wir davon ausgegangen, dass das regelhaft stattfindet, dass ein Patient immer über die Therapie, über einen eventuellen Wechsel aufgeklärt wird. Wir haben uns deshalb die Frage gestellt, warum es erforderlich sein müsste, nur bei Biosimilars in der Arzneimittel-Richtlinie eine entsprechende Passage aufzunehmen. Wenn man sich andere Gebiete in der Arzneimittel-Richtlinie anschaut, nehmen wir als Beispiel den Off-Label-Use – – Auch hier gibt es ganz bestimmte Dinge, die der Arzt dem Patienten mitteilen muss, allein schon aus Haftungsgründen, Aufklärungserfordernis usw.. Auch hier ist es nicht explizit in die Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen. Mich würde interessieren, wo Sie den Unterschied sehen, immer unter der Prämisse, dass wir davon ausgehen, dass selbstverständlich eine entsprechende Beratung des Patienten erfolgt. Warum also nur bei Biosimilars eine Aufnahme der Beratungspflicht in die Arzneimittel-Richtlinie, aber bei keinem anderen Inhalt der Arzneimittel-Richtlinie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu von den Fachgesellschaften, von den pU? – Ich meine, wir können uns die Frage auch selbst beantworten. Herr Prof. Ludwig, die GKV hat danach noch eine ähnliche Frage. Warten wir einmal, was Herr Ludwig jetzt sagt, und dann schauen wir, Herr Ermisch, ob Sie die noch stellen. Bitte schön, Herr Ludwig.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich glaube schon, dass es aufgrund der Beschäftigung mit diesem Thema seit mehr als zehn Jahren durchaus sinnvoll ist, dass man die Biosimilars von anderen Arzneimitteln unterscheidet, weil die Aufklärungspflicht und der Erkenntnisstand über Biosimilars durchaus heterogen ist. Ich kann aus zahllosen Vorträgen nur mitnehmen, dass viele darüber nicht adäquat informiert sind. Wir haben uns in unserer Stellungnahme für die

Position A entschieden und gleichzeitig – das wird zu einem späteren Zeitpunkt besprochen – für eine Ergänzung ausgesprochen, dass auch pharmazeutisches Fachpersonal bei der Abgabe in der Apotheke entsprechend informieren muss, beispielsweise über die Art des Devices, also das Applikationssystem und andere Dinge. Sie wissen wahrscheinlich, dass die Pharmazeuten im Zusammenhang mit Biosimilars sehr auf ihre eigene Kompetenz hingewiesen haben.

Ich denke, es ist durchaus sinnvoll, wenn da möglicherweise sogar eine doppelte Aufklärung stattfindet, die später noch in der Apotheke ergänzt wird, wenn man dort seinen Pen für irgendein Medikament abholt. Von daher, denke ich, sollten wir normale Arzneimittelaufklärung nicht mit Aufklärung über Biosimilars, mögliche Risiken, warum Umstellung – – Wir haben das Nocebo-Phänomen nicht diskutiert, aber es ist ein Phänomen, das wissenschaftlich belegt ist. Von daher finde ich es absolut berechtigt, dieses hier aufzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Bokemeyer.

Herr PD Dr. Bokemeyer (DGVS): Ich würde das gern ergänzen. Ich halte hier besondere Aufklärung und Information für notwendig, um den Patienten mitzunehmen. Das hatten wir schon im Vorfeld wegen der verschiedenen Applikationsformen. Ich finde nur, dass es nicht sehr effektiv ist, dies in die Apotheke zu geben. Hier muss wirklich Assistenzpersonal weitergebildet werden, das intensiv mit dem Patienten besprechen und dies fördern kann, um da besser tätig zu werden. Es laufen Studien dazu, zu zeigen, dass das bessere Effekte hat. Ich glaube, es hat hohe Effekte, wenn wir den Patienten eine Begleitassistenz, die fortgebildet ist, an die Hand geben, um eine bessere Compliance und bessere Information zu haben.

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

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Darf ich kurz ergänzen, Herr Hecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich stimme dem vollkommen zu. Nur die Erfahrungen in den letzten Jahren haben gezeigt, dass es bisher nicht so funktioniert hat. Deshalb haben wir gesagt, zusätzlich möglicherweise auch pharmazeutisches Personal, aber ich stimme Herrn Bokemeyer vollkommen zu, dass es eigentlich die Aufgabe des verordnenden Arztes oder des Assistenzpersonals ist, darüber sehr sorgfältig zu informieren. Nur hat meine Erfahrung gezeigt, dass das nicht immer so passiert, wie es sein sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Ergänzend Herr Ermisch zum Nocebo-Effekt und anderen Obliegenheit.

Herr Dr. Ermisch: Herr Ludwig hat den Nocebo-Effekt in die Diskussion hineingezogen. Vom Grundsatz her, wenn man sich das Ganze überlegt, wenn wir ausschließen, dass die Wirkstoffe selber – und das ist mit dem Wort „Nocebo“ schon ausgeschlossen, weil das vom eigentlichen Wirkstoff losgelöst ist – den Schaden auslösen, ist es letztlich die Frage entweder der Verunsicherung oder eines möglicherweise falschen Umgangs – wir haben einen Adhärenzzusammenhang, von daher auch nicht direkt Nocebo, aber in dem Zusammenhang

mitzudiskutieren – mit dem Device. Die Verunsicherung ist etwas – – Ich glaube, da müssen Arzt und Apotheker in der Aufklärung dafür sorgen, dass die Weg ist und die Sicherheit, die man dem Patienten geben kann, was die gleiche Wirksamkeit angeht, spiegelt sich in der AkdÄ-Leitlinie deutlich wider. Insofern bleibt letztlich die Anwendung des Arzneimittels, die sich unterscheiden und Probleme bereiten kann.

Das führt zum einen zu der Frage: Gibt es, wenn man sich auf dieses Device, auf die Anwendung selbst fokussiert, bei dem biologischen Arzneimittel einen größeren Unterschied zwischen den verschiedenen Produkten als bei anderen Arzneimitteln, der die Aufnahme einer gesonderten Regelung für die Aufklärung durch den Arzt in die Arzneimittel-Richtlinie rechtfertigt? Wenn dem so ist, begegnet man damit dann dem Nocebo-Effekt in ausreichendem Maße, wenn das entsprechend umgesetzt wird? Oder ist das Argument des Nocebo-Effekts trotz dieser verstärkten Aufklärungspflicht weiterhin gegeben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Herr Ludwig, Sie prusten gerade so. Sie sind so schön im Bild, dann haben Sie auch sofort das Wort. – Herr Ludwig will nicht.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich habe Sie nicht gehört, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe gesagt, Sie haben gerade so dicke Backen gemacht. Er prustet so, dann bekommt er sofort das Wort.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Nein, das ist falsch. Das ist nur eine schlechte Übertragung. Das täuscht. Die Backen waren ganz normal aufgeblasen.

(Heiterkeit)

Im Prinzip hat Herr Ermisch Recht, allerdings nicht ganz. Nocebo-Phänomene sind einzig und allein durch eine gute Aufklärung auszuräumen. Das zeigen auch die randomisierten Studien zu diesem Problem in offenen und kontrollierten verblindeten Studien. Auf der anderen Seite, denke ich, wir müssen dahin kommen, dass diese Biosimilars bei allen Ärzten, die sie einsetzen – bei vielen ist das bereits der Fall – in ihren Problemen so bekannt sind, dass dieses Gespräch mit den Patienten ausführlich geführt wird, wie man den Pen oder die anderen Applikationssysteme letztlich anwendet. Ob das pharmazeutische Personal in der Apotheke dazu noch einen Beitrag leisten kann, müssen wir sehen. Auf jeden Fall geht es wirklich um eine deutliche Verbesserung der Information der Patienten durch Ärzte, die Biosimilars dann vermehrt einsetzen. Ich glaube, das ist gottgegeben. Das ist ganz klar und wird sich in den nächsten Jahren sicherlich auch einstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Frau Bilger hat sich gemeldet.

Frau Dr. Bilger (Merck): Die Tatsache, dass hier aus vermeintlich rein wirtschaftlichen Gründen gewechselt werden soll – – Die Sache ist die: Wenn der Arzt jedes Mal den Patienten wieder einbestellt, um ihm genau zu erklären, wie er mit diesem neuen Device umgeht, und in der Realität macht er das nicht, auch die Schwester teilweise nicht. Es muss teilweise dabei unterstützt werden. Es ist ein Riesenaufwand. Wenn da irgendetwas schiefgeht, haben Sie das Problem, dass der Patient nicht richtig spritzt, dass Sie Adhärenzprobleme haben und

dass die Wirksamkeit, die Sie sich wünschen, nicht gegeben ist. Das ist dann erst recht unwirtschaftlich, kann ich nur sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig noch einmal.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich finde es schwierig, dass man bei jeder Diskussion sofort mit den multiplen Umstellungen kommt. Darum geht es nicht. Es geht darum, Originalpräparate durch Biosimilars zu ersetzen. Das würde eine enorme Kostenersparnis bringen. Die Diskussion vorhin war auch nicht ganz richtig. Die Durchdringungsraten sind bis zum Jahr 2019 teilweise unterirdisch gewesen. Inzwischen haben wir bei Adalimumab zum ersten Mal eine sehr schnelle Marktdurchdringung der Biosimilars, und es geht nicht darum, dass wir nun laufend jedes Mal aufgrund von irgendwelchen Verträgen ein anderes Biosimilar verordnen. Das würde ich als absolut kontraproduktiv ansehen. Es geht darum, dass wir von Originalpräparaten auf vorhandene Biosimilars umstellen und das möglicherweise nicht regional enorm unterschiedlich wie derzeit in den verschiedenen KV-Bereichen, sondern möglichst flächendeckend in Deutschland. Dann würden wir die enorm steigenden Kosten für Arzneimittel besser in den Griff bekommen, ohne den Patienten in der Qualität seiner Versorgung zu gefährden. Darum geht es. Man kann alles mit dem Argument konterkarieren, das multiple Switchen führt zu enormer Unsicherheit. Aber ich glaube, das ist nicht das, worum es bei der Umstellung von Originalpräparaten auf Biosimilars geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Ludwig. Ich will hier noch einmal sagen, obwohl es kein passender Vergleich ist: Wir haben diese Diskussion in extenso rauf und runter bei allen COPD-Produkten geführt. Die will ich in keinster Weise jetzt mit Biosimilars und mit Wechsel vom Originator auf ein Biosimilar oder von Biosimilars auf das andere vergleichen. Aber hier ist in jeder Anhörung der massenhafte Tod von Patienten proklamiert worden, wenn das Device ohne eine entsprechende Schulung der Patienten gewechselt wird, obwohl sich am Wirkstoff nichts geändert hat. Man muss das eine, glaube ich, sauber vom anderen trennen. Die Frage ist, in welchem Umfang – und das ist der Punkt, über den wir sprechen – muss man den Patienten aufklären, schulen etc. pp., wenn es hier wirklich einen entscheidenden und wesentlichen Unterschied gibt, wobei ich persönlich die große Hoffnung hege, dass wir hier nicht, wie das teilweise bei Generika der Fall ist, alle halbe Jahre die Produkte wechseln. Dafür ist der Bereich zu sensibel, und das ist bislang auch in allen Stellungnahmen durchgekommen. – Frau Weinhold von Merck, bitte.

Frau Dr. Weinhold (Merck): Ich wollte nur noch den Punkt ergänzen, dass schon aufgenommen wurde, dass der multiple Wechsel Gefahren birgt. Wir haben in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass neben den Zulassungsstudien, pharmako-ökonomische Studien und die Bewertung patientenindividueller Endpunkte berücksichtigt werden sollen, gerade wenn es um die Wirtschaftlichkeit bei den Umstellungen geht. Das heißt, in unseren Augen bedeutet Wirtschaftlichkeit unter anderem, durch die Umstellung ein preisgünstiges Arzneimittel zu berücksichtigen, aber nicht ausschließlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es noch eine Frage zur Aufklärung Schulung Abs. 3 Arzneimittel-Richtlinie? – Das sehe ich nicht. Hat jemand zur „Regelung Ausnahmekonstellationen (Abs. 5)“, Fragen? – PatV? KBV? GKV? – Keine. Dann kommen wir zu Abs. 6. Da hat GKV-SV eine Frage zu den doch sehr – ich sage einmal vornehm

zurückhaltend – differenzierten Stellungnahmen. Die einen sagen, wir brauchen diese Liste, die anderen sagen, oh Gott, oh Gott, die Welt geht unter. – Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Neben denen, die gesagt haben, die Welt geht unter, gibt es noch einige, die sagen, dass eine solche Liste niemals so vollständig und aktuell sein kann, wie es andere Informationsmöglichkeiten bereits heute sind und viel Wahrnehmung nahelegt und deshalb verzichtbar sei. Tatsächlich würde mich vor diesem Hintergrund von den Unterstützern dieser Liste interessieren, welche Vorteile Sie sich vom Vorhandensein einer per se – ich glaube, das ist auch durch die Stellungnahmen deutlich geworden – unvollständig sein müssenden Liste erhoffen. Man müsste sie für jedes neu auf den Markt kommende Biosimilar aktualisieren. Bis das passiert ist, ist es nicht auf der Liste. Wenn man das – das wäre zumindest unsere Sicht als GKV – in Betracht zieht, würden wir uns fragen, welchen Nutzen der Arzt von dieser dann unvollständigen Liste hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wolff, bitte.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört immer Schwingungen. Aber die Schwingungen vermag ich noch nicht zu deuten. Wir versuchen es einmal in kleinen Schritten. Ich stelle mich jetzt aus, dann werden Sie noch einmal zugeschaltet. Bitte.

Herr Dr. Wolff (AbbVie): Hören Sie mich jetzt? – Entschuldigung, die Technik. – Ich wollte kurz ansprechen: Der Grund, warum wir das im Wesentlichen gefordert haben, ist die Tatsache, dass es beispielsweise im Rahmen der Pharmakovigilanz bei unterschiedlichen Wirkstoffen unterschiedliche Überwachungsverpflichtungen gibt. Das sehen Sie an der Kennzeichnung durch das schwarze Dreieck. Ich vermag nicht die Unterschiede zwischen jedem einzelnen Biologikum oder Originalen oder unterschiedlichen Wirkstoffen zu machen, aber es gibt Unterschiede, die dazu führen, dass man sich anschauen muss, bei welchen Wirkstoffen welche Regelungen gelten. Die sind aus unserer Sicht zulassungsrechtlich gegeben; daher auch die Begründung, warum eine entsprechende Liste vorzulegen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das war Herr Wolff über das Mikrofon von Herrn Rath. – Herr Prof. Ludwig.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Man muss berücksichtigen, dass Biosimilars im Jahr 24 Mal Markteintritt machen können, zweimal pro Monat. Von daher hat Herr Ermisch vollkommen Recht. Wenn man eine solche Listung macht, muss sie aktuell sein. Deshalb haben wir gesagt, aus unserer Sicht müsste sie mindestens monatlich aktualisiert werden. Ich denke, es ist für die ärztliche Verordnung wichtig, dass die Ärzte eine zuverlässige Information haben, welche Biosimilars zu welchen Referenzarzneimitteln zugelassen sind. Ich bin nicht in die Frage der Regresse vonseiten der Kassen eingedacht, das wäre sonst auch gar nicht zu gewährleisten, dass man die preisgünstigen auswählt, wobei ich – das haben wir vorhin ausführlich diskutiert – die ökonomischen Aspekte nicht in den Vordergrund stellen würde. Im Gegenteil. Das häufige Wechseln aufgrund von möglicherweise marginalen Preisunterschieden halte ich nicht für sinnvoll. Aber eine Information über Referenzarzneimittel und im deutschen Markt verfügbare Biosimilars finde ich generell gut, allerdings nur dann, wenn diese Aktualisierung zumindest einmal pro Monat passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Ermisch, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Ermisch: Wenn ich darf, vielleicht eine Nachfrage. Das ist vorhin schon in einer Einlassung eines Stellungnehmers angeklungen. Im Regelfall ist es kein Problem, festzustellen, welches Referenzarzneimittel zu den Biosimilars gehört. Wenn man einmal von naturidentischen Hormonen absieht, dann gibt es im gesamten monoklonalen Antikörpermarkt nur ein Referenzarzneimittel, weil die alle patentgeschützt waren und deshalb alle weiteren Produkte sowieso erst nach Ablauf des Unterlagenschutzes, respektive Patentschutzes, in den Verkehr gebracht werden. Die einzige Ausnahme wären Somatropin, Epoetin, wo tatsächlich verschiedene Originale nebeneinander am Markt sind und sich die Biosimilars nur mit einem davon als Referenzarzneimittel befassen. Wenn man sagt, dafür braucht der Arzt den Überblick, dann wäre das eine relativ schlanke Liste, die prospektiv gefasst werden könnte, weil die Produkte, für die die Situation entstehen kann, dass mehrere Referenzarzneimittel parallel am Markt verfügbar sind und dann unterschiedliche Bezugnahme durch die Biosimilar-Hersteller möglich sind, also Biosimilar A zu Referenz 1, Biosimilar B zu Referenz 2, C wieder zu 1 – – Man könnte sich solche Spielchen vorstellen. Das wäre aber eine kleine Liste, die vier, fünf Wirkstoffe umfasst und für die Zukunft nicht so aktualisierungsbedürftig wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ermisch. – Wenn haben wir dazu? – Frau ten Haaf, bitte.

Frau ten Haaf (Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller): Ich bin ein wenig überrascht, weil ich den Auftrag des Gesetzgebers so interpretiere, dass in der Arzneimittel-Richtlinie Hinweise zu den biologisch hergestellten Arzneimitteln und deren Austauschbarkeit gegeben werden sollen. Eine Auflistung, wie es in einer Anlage VIIa vorgesehen ist – – Nach meinem Ermessen könnte ich dann auch in die Taxe gehen und mir das anschauen. Das sagt nichts über das aus, was wir in der Arzneimittel-Richtlinie regeln wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau ten Haaf. – Weitere Wortmeldungen dazu? Keine? – Okay. Dann haben wir die Frage Anlage 6, Liste, Sinn oder Unsinn. Gibt es weitere Aspekte? – Bitte schön, Frau Sander.

Frau Dr. Sander: Ich würde gerne noch einmal nachfragen, weil öfter angeklungen ist, dass ein ständiger Wechsel nicht als sinnvoll angesehen wird, auch zwischen verschiedenen Biosimilars. Gibt es Zeitabstände, die die Stellungnehmer als sinnvoll erachten, in denen ein Wechsel möglich und unbedenklich ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Ich kann kurz dazu Stellung nehmen. Es gibt keine Untersuchungen, die diese Zeiträume überprüft haben. Es ist auch schwer vorstellbar, dass so etwas im Rahmen einer klinischen Studie überprüft wird. Ich denke, es hängt letztlich nicht nur davon ab, ob der Arzt ein Biosimilar austauschen muss, es hängt auch von der Preisgestaltung und anderen Dingen ab. Von daher noch mal: Es ist vernünftig, von einem Originalpräparat auf ein Biosimilar zu wechseln, wenn dieses Biosimilar vom Preis her günstiger ist. Wenn möglicherweise ein anderes Präparat vier, fünf Cent – ich fabuliere jetzt – billiger wird, macht es aus meinem Blickwinkel keinen Sinn, das zu wechseln. Wenn deutliche Preisunterschiede auftreten – das haben wir den letzten Jahren auch bei den Biosimilars

gesehen –, kann durchaus ein erneuter Wechsel vorkommen, aber dazu, wie häufig man wechseln sollte, gibt es keine Untersuchungen. Letztlich sind alle Biosimilars, die auf dem Markt sind, im Rahmen der Vorgaben der EMA gründlich untersucht. Man kann davon ausgehen, dass sie austauschbar sind, um das ganz deutlich zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Dr. Brunner und Herr Prof. Krüger.

Herr Dr. Jürgen Brunner (GKJR): Nur eine kurze Ergänzung: Wenn man sich an den Grundsatz hält, dass eine Umstellung ärztlich bzw. medizinisch indiziert sein muss, dann stellt sich die jetzt gestellte Frage nach der Häufigkeit der Umstellung meiner Meinung nach nicht. Die Umstellung muss medizinisch indiziert sein. Das geht auch aus unserer Stellungnahme hervor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Krüger.

Herr Prof. Klaus Krüger (DGRh): Ich kann mich Herrn Ludwig insofern anschließen: Es gibt keine Debatte darüber, dass man aus Wirtschaftlichkeitsgründen den Switch vom Original zum Biosimilar versuchen sollte. Ich glaube, da sind wir alle einer Meinung. Wir haben in unserer Stellungnahme nur den multiplen Switch attackiert. Ich sehe die Frage nicht, wann ich ein erstes Biosimilar durch ein zweites auswechseln sollte, auch nicht nach welchem Zeitraum. Ich bin selber niedergelassen. Wenn das Biosimilar gut läuft, müssten schon eingreifende Ereignisse, zum Beispiel ein Preissturz bei einem Konkurrenten oder was auch immer, stattfinden. Wenn die Umstellung funktioniert hat, der Patient auf ein Biosimilar eingestellt ist, sehe ich, wenn er damit zufrieden und die Wirksamkeit weiter gegeben ist, keinen Grund, weitere Wechsel vorzunehmen, wie gesagt, wenn nicht etwas ganz epochales geschieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich würde jetzt versuchen, die Frage von Frau Sander einzuordnen. Die ist, glaube ich, auf der Reflexebene der Diskussion um die Rabattverträge. Stellen wir uns einmal vor, die Kassen machen alle Jahre oder Gott was neue Rabattverträge. Dann zielte die Frage darauf ab, ob es jenseits der medizinischen Ratio oder der Befindlichkeit des Patienten oder des Doktors irgendwo eine kürzestmögliche oder maximale Frist gibt, wo man sagen kann, da ist es schlechterdings unvertretbar. Der gesamten Anhörung habe ich entnommen, dass es dafür überhaupt keine Evidenz gibt, ob man sagt, man kann oder man sollte oder man muss nach einem halben Jahr, sondern es ist immer eine patientenindividuelle Entscheidung, die vom Arzt mit Blick auf die Frage zu treffen ist: Läuft der Patient jetzt gut oder nicht? Der entscheidende Punkt ist, ob und in welchem Umfang das Wirtschaftlichkeitsgebot, individuelle Therapieentscheidungen zu ändern, rechtfertigen kann oder nicht. Das ist der Punkt.

Es wäre Kaffeesatzleserei, zu sagen, unter drei Monaten darf man es auf keinen Fall machen oder nach sechs Monaten oder nach zwölf Monaten. Für mich persönlich – ich das sage das jetzt einfach einmal – kommt es auf die konkrete Therapiesituation an. Wenn ich einen Patienten habe, der in einer lebensbedrohlichen, sehr volatilen Situation ist, würde ich für mich persönlich ganz andere Ansprüche stellen – Entschuldigung, jetzt möchte ich nichts gegenüber den Dermatologen sagen –, als bei irgendeinem Erkrankungsbild, bei dem möglicherweise der PASI etwas schlechter würde, wo man aber ohne elementare Gefahren für den Patienten Entscheidungen korrigieren könnte. Das sage ich aber ausdrücklich mit allen

Vorbehalten als Beispiel. Wenn ich ein Medikament habe, das irgendwelche Abstoßreaktionen nach Organtransplantation verhindern soll, dann ist da sicherlich noch mehr Sorgfalt geboten als in jedem anderen Therapiegebiet.

Jetzt haben wir Sie alle provoziert, und das wollten wir, damit wir nicht zu früh fertig sind. Herr Wörmann, Herr Strömer, Frau Bilger und Herr Ludwig. Danach würde ich noch eine Runde machen, ob noch irgendetwas ungesagt ist, und dann machen wir Schluss.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das schnell sagen. Die Frage suggeriert, dass wir genau wüssten, wie bestimmte Mechanismen funktionieren oder nicht, die zum Beispiel eine Allergie oder neutralisierende Antikörper indizieren. Wir haben weder den Test dafür, noch haben wir die Überwachungsmechanismen. Deshalb, glaube ich, ein Muster, zu sagen, drei Monate oder nicht, passt nicht zur Pathophysiologie des Phänomens, von dem wir hier sprechen. Wir haben keine Möglichkeit, das zu überprüfen. Deshalb gibt es auch keine Zeiten, keine Fristen, keine Phasen, in denen man etwas geben dürfte oder nicht. Was Sie gesagt haben, wäre, glaube ich, biologische Kaffeesatzleserei. Aber wir werden das so differenziert sehen, wie wir das die ganze Zeit gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Das sehe ich genauso. – Herr Strömer.

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Kaffeesatzleserei ist das Stichwort. Die Kaffeesatzleserei wird betrieben, und zwar findet sie ganz regelmäßig in der Wirtschaftlichkeitsprüfung statt. Hier kann sich der Arzt schlecht vorbereiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nicht nur da, Herr Strömer. Es gibt auch die eine oder andere Leitlinie.

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Ja, ich kenne eine ganz aktuelle S1-Leitlinie im Zusammenhang mit Corona. Ich hätte großen Spaß daran, die einmal auseinanderzunehmen. – Aber es gibt zusätzliche Instrumente für die GKV-Bank in einem solchen Prüfungsgremium, dem Arzt im Einzelfall klarzumachen, dass das jetzt kein Grund war, die Verordnung nicht zu ändern, und das wäre jetzt ein Grund gewesen, und der Arzt hat keine Möglichkeit, wenn eine Liste nicht vorhanden ist, was mögliche Gründe sind, um eine Änderung in der Therapie nicht durchzuführen. Wenn es diese Liste nicht gibt, wird wieder im Einzelfall entschieden werden müssen, ob die Überlegenen, die sich der Arzt bei der Verordnung gemacht hat, einer solchen Prüfungssituation standhalten oder nicht. Diese Unsicherheit führt dazu, dass man eher nicht verordnet. Sie kennen das. Wenn Sie wissen, Sie dürfen nur eine bestimmte Geschwindigkeit einhalten, aber Sie wissen nicht welche, dann fahren Sie besonders langsam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das weiß ich nicht, Herr Strömer. Wir zwei doch nicht. – Entschuldigung. Frau Dr. Bilger, Herr Prof. Ludwig und Frau Reichel.

Frau Dr. Bilger (Merck): Ich möchte gern noch einen Punkt nennen, und zwar, dass das vermeintlich billigere Biosimilar im Zweifelsfall ein Nachteil für den Patienten sein kann, auch was die Kosteneffektivität betrifft. Wenn wir auf patientenrelevante Endpunkte schauen, schneidet oft das Referenzpräparat besser ab. Das wird dann aber nicht berücksichtigt, wenn

man in dem Moment nur auf die Arzneikosten schaut und nicht auf das Endergebnis, das man erreichen will.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Ludwig.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Jetzt ist ein weiterer Punkt dazugekommen. Ich habe die letzte Stellungnahme nicht verstanden. Das würde ich gern noch einmal ausgeführt hören. Es gibt keine Hinweise dafür, dass ein Biosimilar in seiner Wirksamkeit dem Originalpräparat unterlegen ist. Natürlich gibt es keine Studien. Die Studien kenne ich zumindest nicht.

Ich habe noch zwei Punkte: Man muss berücksichtigen, dass einige Biosimilar-Hersteller nach Markteintritt schauen, wie die Konkurrenzprodukte sind, und versuchen, diese mit ihrem Preis zu unterbieten. Das sollte aus meinem Blickwinkel auf keinen Fall der Grund sein, die Biosimilars laufend zu wechseln. Ich würde in einer solchen Situation mit dem Biosimilar, das als erstes auf den Markt gekommen ist, durchaus weiter behandeln.

Eine Frage an Herrn Brunner: Medizinischer Grund für mich ist eine gerechte Verteilung von begrenzten Ressourcen in unserem Gesundheitssystem. Das heißt, Kostenersparnis da, wo der Patient keinen Schaden nimmt. Das ist durchaus ein wichtiges ethisches Prinzip, und ich nehme an, dass Sie das auch unter medizinischem Grund subsummieren. – Das als Rückfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Brunner.

Herr Dr. Jürgen Brunner (GKJR): Dem kann ich zustimmen, nur muss es trotzdem medizinisch indiziert sein. Es darf nicht der Willkür einer Verordnung unterworfen sein. Das ist das, worauf es der GKJR wesentlich ankommt, dass die Entscheidung medizinisch begründet sein muss und nicht einem Automatismus durch Verordnungen oder Gesetze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reichel.

Frau Reichel (Pro Generika): Nur noch eine kurze Anmerkung zu dem Rabattvertragsthema: Wenn man den Abs. 2 gesondert liest, sieht das für uns oder unsere Mitgliedsunternehmen so aus, als ob sich die Definition eines wirtschaftlichen Arzneimittels ausschließlich am Rabattvertrag orientiert. Damit wäre in unseren Augen die Intention des Gesetzgebers, die Biosimilar-Verordnung zu fördern, eigentlich konterkariert. Dann würde man unabhängig davon, ob Original oder Biosimilar nur das Rabattvertragskennzeichen als wirtschaftlich ansehen. Das sehen wir, wie in der Stellungnahme ausgeführt, als problematisch an. Dann könnte man sich sämtliche anderen Regelungen sparen, die KV mit ihren Ärzten unternehmen oder den Listenpreis. Dann könnte man das komplett ausblenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Reichel. – Frau Bilger.

Frau Dr. Bilger (Merck): Ich wollte noch hinzufügen, dass es durchaus Publikationen zur Kosteneffektivität gibt. Diese basieren auf den Zulassungsstudien der Biosimilars und zeigen ganz klar, dass, wenn man das auf patientenrelevante Endpunkte bezieht und nicht nur – sagen wir einmal – in der Fertilität auf die Anzahl von Eizellen, sondern wirklich auf die Lebendgeburten, dass dann die Kosteneffektivität beim Original, also beim richtigen Referenzpräparat eine bessere ist. Das ist publiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, das habe ich aber noch nie gelesen. Das würde doch – sage ich einmal – insgesamt die Diskussion auf den Kopf stellen, wenn Sie sagen die Kosteneffektivität ist wirklich wissenschaftlich publiziert bei Biosimilars schlechter als beim Originator, weil es, obgleich in der Wirksamkeit vergleichbar, da Probleme gibt. Das ist neu. Vielleicht kann mir Herr Ludwig helfen?

Frau Dr. Bilger (Merck): Darf ich das noch ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sie können das gern noch ausführen. Das müsste man dann dem Gesetzgeber sagen. Dann müsste der vfa sofort zum Gesetzgeber laufen. Dann hätte der Gesetzgeber nämlich einen Fehler gemacht. Bitte.

Frau Dr. Bilger (Merck): Danke. Das mag nicht für alle Biosimilars zutreffen, aber bei der Fertilität haben wir das so. Da gibt es die Zulassungsstudien zu den Biosimilars, und da kann man nachlesen, wie hoch die Geburtenraten sind. Die sind niedriger. Die Geburtenraten waren in den Zulassungsstudien des Originalarzneimittels höher. Wenn man das mit den Kosten bei uns in Übereinkunft bringt, sieht man, dass es nicht kostengünstiger ist, bis die Patientin damit schwanger ist und ein Kind gebiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Ludwig (AkdÄ): Dazu gibt es überhaupt keine Daten. Im Gegenteil. Die Fachgesellschaften auch in Amerika haben anfangs vor den Biosimilars sehr gewarnt und sind in den letzten zehn Jahren alle umgeschwenkt. Ich glaube, das einfachste wäre, dass Frau Bilger die Arbeit, die sie zitiert, die wir, obwohl wir, glaube ich, einen relativ guten Literaturüberblick haben, auch aufgrund unserer Kapitel im Nationalverordnungsreport, noch nie gesehen haben, herumschickt. Dann kann man sie sich in Ruhe anschauen. Ich stimme Herrn Hecken vollkommen zu, wenn das so wäre, könnten wir uns diese Diskussion, die wir heute geführt haben, sparen, weil sie dann ethisch nicht vertretbar ist. Diese Daten glaube ich einfach nicht und würde sie gern sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. Sie beruhigen mich jetzt ein wenig, weil ich dann alle Vorträge der letzten vier Jahre widerrufen müsste. Aber das brauche ich im Augenblick nicht. Wir sehen uns dann die Arbeit an. – Frau Mohn.

Frau Dr. Mohn: Noch einmal kurz zurück zu dem Einwand von Frau Bilger. Den hat Merck in der schriftlichen Stellungnahme vorgetragen, auch die Publikation vorgelegt. Das werden wir bei der Auswertung der Stellungnahmen noch einmal prüfen und uns anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Publikation würden wir dann den Fachgesellschaften zur Verfügung stellen.

Frau Dr. Mohn: Das können wir gern machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das würde mich auch interessieren, damit wir ein wissenschaftliches Feedback bekämen. Wir schicken das an die Fachgesellschaften. Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Dann noch einmal ein Blick in die Runde, zunächst an die wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gibt es aus Ihrer Sicht noch Dinge, die angesprochen werden müssten, die wir noch nicht diskutiert haben? – Das sehe

ich nicht. Dann an die nicht wissenschaftlichen, aber berufsverbändischen Fachgesellschaften, namentlich Herrn Strömer. Haben Sie noch etwas, Herr Strömer?

Herr Dr. Klaus Strömer (BVDD): Nein, von meiner Seite aus ist alles gesagt oder schriftlich formuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Dann an die Unternehmen, noch nicht an die Verbände, an die Unternehmen, die Stellung genommen haben: Gibt es aus Ihrer Sicht noch Punkte, die nicht angesprochen wurden? – Herr Rath, bitte.

Herr Rath (AbbVie): Vielleicht noch einmal bezogen auf den Punkt von eben: Ich glaube, dass es spezielle Patientengruppen gibt, die besonders behandelt werden müssen. Wir hatten gerade das Beispiel der Schwangeren. Es gibt auch Patienten mit wahrscheinlich erwartbaren Adhärenzproblemen, nehmen wir Heranwachsende und Kinder. Es gibt sicherlich noch andere Beispiele. Ich möchte das als ein Plädoyer für die Therapiehoheit verstanden haben, die, glaube ich, in diesem Kontext sehr wichtig ist, dass sie beim Arzt bleibt, um genau diese Punkte entsprechend einschätzen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rath, für diesen Hinweis. Es ist für mich selbstverständlich, dass es Konstellationen gibt, in denen – das habe ich eben versucht, auszuführen – von der Grunderkrankung, von der Komplexität, vom Gesamtzustand des Patienten ausgehend, alle abstrakt generellen Regeln, die wir jetzt hier aufstellen, möglicherweise am Ende des Tages aufgrund der therapeutischen Entscheidung des Arztes nicht greifen. Das ist für mich *Conditio sine qua non*, die immer dann greift, wenn wir allerlei andere Regelungen, in denen gewisse Hinweise gegeben werden, treffen. Das war dieser Hinweis. Sonst noch jemand von den Unternehmen? – Das sehe ich nicht. Dann von den Verbänden, Pro Generika, vfa, BPI, BAH, BIO? Gibt es aus Ihrer Sicht noch Punkte, die nicht angesprochen wurden? – Frau ten Haaf, bitte.

Frau ten Haaf (Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller): Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. – Ich wollte die Doppelregulierung durch die GKV ansprechen, die noch nicht angesprochen wurde. Wir haben einmal die Rabattverträge und einmal die Biosimilar-Quote, die in den einzelnen KV unterschiedlich ist. Das hat Herr Prof. Ludwig ausgeführt. Mir erschließt sich noch nicht so ganz, warum das mit den Rabattverträgen in der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen wurde. Das Wirtschaftlichkeitsgebot steht über allem. Dem stimme ich völlig zu, aber wie gesagt, es gibt auch noch andere Sachen, die eine Rolle spielen – das hatten Sie schon angesprochen –, Therapieadhärenz und dass die Therapie ausreichend zweckmäßig und nach den wissenschaftlichen Erkenntnissen durchzuführen ist. Das steht auch im Wirtschaftlichkeitsgebot. Mir erschließt sich immer noch nicht so ganz, warum die Rabattverträge, § 130 Abs. 8a, in dem Beschlussvorschlag zur Arzneimittel-Richtlinie genannt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau ten Haaf. Wir nehmen das zur Kenntnis. Hier gilt genau dasselbe, was ich eben beim vfa gesagt habe. Wir sind nicht hier, um Fragen zu beantworten, sondern Sie merken an, was die Ratio ist neben den anderen gesetzlichen Regelungen oder zwischen den in den KV geltenden Vereinbarungen für das besondere Abstellen auf die Rabattverträge, insbesondere unter besonderer Berücksichtigung der für Patienten eventuell zu treffenden Verordnungsentscheidungen, die ohnehin immer dem Wirtschaftlichkeitsgebot unterliegen. Sie haben den § 12 in Verbindung mit § 2 Abs. 1 Satz 3

SGB V erwähnt, § 12, der Wirtschaftlichkeit, Zweckmäßigkeit definiert, und § 2 Abs. 1 Satz 3, der immer auf das Maß des notwendigen, neuester medizinischer Standard etc. pp. abstellt. Das haben wir zu Protokoll genommen. – Dann kommt Herr Kahnert. Bitte schön.

Herr Kahnert (BIO Deutschland): Ich wollte auf die Ausführungen von Frau Reichel eingehen, die auf Abs. 2 hingewiesen hat. Hier vielleicht aus juristischer Sicht der Hinweis, dass die Formulierung, wie sie formuliert ist, den Schluss nahelegt, dass, sobald ein Rabattvertrag vorliegt, das unter Rabatt gestellte Arzneimittel das preisgünstigste ist, was von der Aussage her nicht zwingend wahr sein muss. Diesen Hinweis wollte ich gern noch in die Anhörung hineingeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kahnert. Das ist ganz wichtig. – Gibt es weitere Hinweise, Anmerkungen? – Keine. Sie haben jetzt noch 30 Sekunden Zeit. – Die Zeit ist um. Es hat sich keiner mehr gemeldet. Dann bedanke ich mich ganz herzlich dafür, dass Sie uns Antworten auf die Fragen gegeben haben, die wir hatten. Ich bedanke mich auch – ganz wichtig – für Ihre schriftlichen Stellungnahmen, die doch Bände füllen, mit denen wir uns schon vor dieser Anhörung beschäftigt haben, und die wir noch sehr sorgfältig auswerten müssen. Wir werden uns sehr intensiv insbesondere mit der Frage der Rabattverträge beschäftigen, aber selbstverständlich auch mit anderen Fragestellungen und der Frage, wie das vernünftig zu formulieren ist. Ich bedanke mich herzlich für Ihre Beteiligung und schliesse diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 17:02 Uhr