

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

§ 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung

Vom 6. Dezember 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zu Absatz 1	3
2.2	Zu Absatz 2	7
2.3	Zu Absatz 3	7
2.4	Zu Absatz 4	8
2.5	Zu Absatz 5	9
3.	Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. In einem weiteren Schritt gibt der G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken.

Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurde der Regelungsauftrag an den G-BA gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V durch Einfügen eines Satzes 6 konkretisiert. Demnach soll der G-BA zunächst Hinweise zur Austauschbarkeit von parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten geben.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat mit Beschluss vom 12. April 2022 ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) eingeleitet. Gegenstand war die Ergänzung eines § 40b in Abschnitt M der AM-RL zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben.

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

In Anbetracht des geänderten Regelungsauftrags hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA mit Beschluss vom 6. Dezember 2022 das o. g. Verfahren zur Änderung der AM-RL eingestellt.

Mit dem vorliegenden Beschluss wird zugleich ein gesondertes Stellungnahmeverfahren unter Berücksichtigung der geänderten Rechtsgrundlage eingeleitet.

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

Gemäß § 129 Absatz 1a Sätze 3 bis 6 SGB V gibt der G-BA für die ärztliche Verordnung spätestens bis zum 16. August 2020 Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2011/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit sowie spätestens bis zum 16. August 2023 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Dabei sollen gemäß § 129 Absatz 1a Satz 6 die Hinweise zur Austauschbarkeit durch Apotheken zunächst für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten erfolgen. Gemäß Artikel 21 Absatz 4 des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 9.8.2019 (BGBl. I S. 1202) sind die damit korrespondierenden Regelungen in § 129 Absatz 1 Satz 12 SGB V mit Wirkung ab dem 16. August 2022 in Kraft getreten. Da die Hinweise des G-BA in § 40a der AM-RL einzig der Konkretisierung einer wirtschaftlichen ärztlichen Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln dienen, geht der G-BA weiterhin davon aus, dass diese Regelungen derzeit – bis zur Änderung der AM-RL durch Aufnahme der Hinweise für den Austausch in Apotheken – für die Apotheken noch ohne Auswirkung bleiben.

Zu den Regelungen im Einzelnen:

2.1 Zu Absatz 1

Die allgemeinen Vorgaben zur wirtschaftlichen Abgabe in Apotheken, insbesondere die Auswahl eines preisgünstigen Arzneimittels, gelten auch für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel. Die Verpflichtung zur Ersetzung gilt für Apotheken gemäß § 40b bei Verordnungen über parenterale Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten, es sei denn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin hat die Ersetzung durch Apotheken ausgeschlossen.

Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin kann insoweit auch in medizinisch begründeten Einzelfällen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte entsprechen. Allein das zahlenmäßige Ausmaß der mit einem „aut idem“-Kreuz ausgestellten Verordnungen in einem Therapiegebiet stellt die Berechtigung zum Ausschluss der Substitution nicht per se in Frage. Gleichwohl die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA liegt, hat der G-BA grundsätzlich davon auszugehen, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben.

Position A + B1	Position B2
Der G-BA überträgt mit vorliegender Regelung den Begriff „wirkstoffgleich“ in der gesetzlichen Systematik gemäß § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b SGB V auf den Bereich der biologischen Arzneimittel und konkretisiert diesen im Zusammenhang des § 40b Absatz 3. Eine Bewertung zur Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der zuzuordnenden Arzneimittel erfolgt in diesem Zusammenhang durch den G-BA nicht, sondern dient	Um die sprachliche Unterscheidung des § 129 SGB V von „biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln“ und Generika aufzugreifen und fortzuführen, wird im § 40b für die Vorgaben zu biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln anstelle des im § 129

lediglich als Ausgangspunkt einer Beurteilung für die Hinweise, welche Arzneimittel als „im Wesentlichen gleiche“ im Sinne des Gesetzes anzusehen sind.	SGB V verwendeten Begriffes „wirkstoffgleich“ der Begriff „im Wesentlichen gleich“ genutzt.
---	---

Grundsätzlich muss ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG [1] (Biosimilar) die gleiche Dosierung und den gleichen Verabreichungsweg wie das Referenzarzneimittel aufweisen. Unterschiede sind bei der Zulassung nur gestattet, wenn sie keinen negativen Einfluss auf die Sicherheit und keinerlei Einfluss auf die Wirksamkeit haben, z. B. Unterschiede in der Formulierung des Arzneimittels (Hilfsstoffe), der Darreichungsform (Pulver und Lösungsmittel anstatt einer fertigen Injektionslösung) oder des Verabreichungsweges (Spritze versus Pen). Unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), unterschiedliche Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) sind unter Berücksichtigung der aktuell geltenden „Guideline on similar biological medicinal products“ [2] und den darin enthaltenen Grundsätzen zur Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zum jetzigen Zeitpunkt bei Referenzarzneimittel und Biosimilar nicht zu erwarten („The posology and route of administration of the biosimilar must be the same as those of the reference medicinal product“).

Auch bei einer Ersetzung wirkstoffgleicher / im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung durch Apotheken ist gemäß § 17 Absatz 5 Satz 1 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) für die durch die Apotheke zubereitete applikationsfertige Einheit zu gewährleisten, dass die Zubereitung mit der Verordnung in Wirkstärke und Packungsgröße bzw. Volumenübereinstimmt.

Mit § 40b Absatz 1 wird darüber hinaus klargestellt, dass für die Ersetzung wirkstoffgleicher / im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung Voraussetzung ist, dass das für die parenterale Zubereitung verwendete Fertigarzneimittel mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen ist. Potentiell austauschbare Fertigarzneimittel nach Maßgabe des Absatzes 3 sind insoweit nicht für eine Ersetzung durch Apotheken vorgesehen, wenn diese nicht mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen sind. Zur Prüfung dieser Voraussetzungen werden in Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen mehrere Originalarzneimittel oder mindestens ein Biosimilar verfügbar sind, die Zusammenhänge der in Deutschland zugelassenen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) abgebildet. Sofern für einen Wirkstoff Referenzarzneimittel oder Biosimilars mit abweichenden Applikationsarten zugelassen sind, werden die Arzneimittel jeweils mit einem entsprechenden Klammerzusatz sowie in getrennten Zeilen aufgeführt. Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind darüber hinaus grundsätzlich zu beachten.

Ein Biosimilar ist in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen, kann aber in Ausnahmefällen auch für weniger Indikationen oder Applikationsarten zugelassen sein, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen, die in manchen EU-Ländern bestehen. Auch

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

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

können bei den zugelassenen Anwendungsgebieten Indikationen fehlen, wenn beispielsweise die entsprechende Dosisstärke nicht verfügbar ist (z. B. pädiatrische Indikationen).

Position A	Position B1 + B2
<p>Vor diesem Hintergrund muss das abzugebende biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V mindestens für ein gleiches Anwendungsgebiet wie das verordnete Arzneimittel zugelassen sein.</p> <p>Eine Abweichung von der Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V, dass mindestens ein gleiches Anwendungsgebiet für den Austausch erforderlich ist, ist vorliegend weder gesetzlich vorgesehen noch aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit geboten. Dies zeigt sich auch daran, dass im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren ausdrücklich die Möglichkeit besteht, die Biosimilar-Zulassung zunächst nur für patentfreie Anwendungsgebiete zu beantragen und nachträglich um weitere Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels zu erweitern, wenn der (Verwendungs-)Patentschutz ausläuft. Eine solche nachträgliche Erweiterung wird gemäß Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 [3] als geringfügige Änderung des Typs IB eingestuft. Diese Klassifizierung erfolgt nach Buchstabe C.I.2.a der „Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen“ [4] in Fällen, in denen das Referenzarzneimittel eine zusätzliche Indikation erhält und das Biosimilar diese zusätzliche Indikation ebenfalls erhalten soll, sofern dazu keine zusätzlichen Daten erforderlich sind.</p>	<p>Da die jeweilige für die Arzneimittelverordnung ausschlaggebende Indikation der Apothekerin oder dem Apotheker anhand des vorliegenden Verordnungsblatts bzw. der elektronischen Verordnung nicht bekannt ist, muss aus grundsätzlichen Erwägungen der Arzneimitteltherapiesicherheit das abzugebende Arzneimittel mindestens für dieselben Anwendungsgebiete (Indikationsbereich) wie das verordnete Arzneimittel zugelassen sein.</p> <p>Dies ist zudem durch die Unterschiede in den Zulassungsvoraussetzungen nach der Richtlinie 2001/83/EG [1] gerechtfertigt. Im Gegensatz zur Zulassung von Generika (Artikel 10), bei denen lediglich auf die stofflichen und pharmazeutischen Eigenschaften des Wirkstoffs abgestellt wird, werden die Zulassungsvoraussetzungen biologischer Arzneimittel, bei denen sich insbesondere Ausgangsstoffe und/oder Herstellungsprozesse des Zweitarzneimittels von dem des Referenzarzneimittels unterscheiden, nach Artikel 10 Absatz 4 um ausgeprägte Vorlagepflichten eigener Unterlagen des antragstellenden Unternehmers erweitert.</p> <p>In Anhang I Teil II Ziffer 4 der Richtlinie 2001/83/EG werden die zusätzlichen Angaben im Zusammenhang einer Biosimilar-Zulassung weiter konkretisiert und das Erfordernis der Vorlage weiterer toxikologischer, präklinischer und klinischer Daten entsprechend den einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien bezogen auf den Einzelfall statuiert. Dabei hat die zuständige Behörde im Einzelfall unter Berücksichtigung der spezifischen Merkmale jedes einzelnen Arzneimittels festzulegen, welche zusätzlichen Studien vorzulegen sind. Anhang I Teil II Ziffer 4 Absatz 3 Satz 2 führt dazu aus: <i>„Hat das zugelassene Originalarzneimittel mehr als eine Indikation, so sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des diesem angeblich gleichen Arzneimittels zu begründen oder, falls erforderlich,</i></p>

3 Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 (Zugriff am 31.3.22)

4 Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen (2013/C 223/01): [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN)

<p>Ausweislich der Hinweise der EMA [5] zu „Biosimilar medicines: marketing authorisation“, Frage 2.9 „<i>How can I update the product information of my similar biological medicinal product after expiry of the patent of the reference medicinal product?</i>“ handelt es sich bei der Angleichung der zugelassenen Anwendungsgebiete des Biosimilars an die zugelassenen Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels um eine geringfügige Änderung des Typs IB nach Verordnung (EU) Nr. 1234/2008. Es müssen keine zusätzlichen Daten vorgelegt werden, weil die Vergleichbarkeitsprüfung des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel gemäß Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG auf der Grundlage ergänzender Daten bereits durchgeführt worden ist. Verfahrensrechtlich hat die zuständige Behörde nach Artikel 9 der Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 die Befugnis innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung einen negativen Bescheid zu übermitteln, wofür es jedoch in dem Fall der Hinzufügung eines neuen Anwendungsgebiets des Referenzarzneimittels zum bereits zugelassenen Biosimilar keinen Anlass gibt. Im Verfahren ist somit regelhaft von einer Genehmigung der Änderung auszugehen. Dies bestätigt auch die Entscheidungspraxis, in der in keinem Fall eine negative Entscheidung der Zulassungsbehörde über eine Angleichung der Anwendungsgebiete erfolgt ist. Das Verfahren zur Erweiterung der Anwendungsgebiete ist somit arzneimittelrechtlich dem für Generika einschlägigen Verfahren im Wesentlichen angenähert. Daher ist es angemessen, in der Folge auch für</p>	<p><i>für jede der behaupteten Indikationen einzeln nachzuweisen.“</i></p> <p>Ergänzt werden die Vorschriften mit den von der EMA herausgegebenen „Biosimilar Guidelines“, in denen die deutlich höheren Anforderungen der Zulassung für die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel aufgegriffen und fallgruppenspezifisch konkretisiert werden. So statuiert z. B. die „Guideline on similar biological medicinal products“ [2] unter Ziffer 3.1., Spiegelstrich 11: <i>„If biosimilarity has been demonstrated in one indication, extrapolation to other indications of the reference product could be acceptable with appropriate scientific justification.“</i></p> <p>Die „Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues“ [6] konkretisiert zudem unter Ziffer 6: <i>„Additional data are required in certain situations, such as</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. the active substance of the reference product interacts with several receptors that may have a different impact in the tested and non-tested therapeutic indications</i> <i>2. the active substance itself has more than one active site and the sites may have a different impact in different therapeutic indications</i> <i>3. the studied therapeutic indication is not relevant for the others in terms of efficacy or safety, i.e. is not sensitive for differences in all relevant aspects of efficacy and safety.“</i> <p>Im Zulassungsverfahren ist mit Blick auf die derzeit bestehenden Regelungen und Guidelines demnach nicht von einer bedingungslosen Genehmigung der Extrapolation auf Basis der vorgelegten Daten auszugehen. In der Folge ist es angemessen, wenn für Biosimilars die gesetzliche Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V insoweit eingeschränkt wird, dass ein Austausch nur für solche Arzneimittel ermöglicht wird, die mindestens für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind; in diesem Fall liegt eine</p>
--	--

5 European Medicines Agency: Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications, 2019 (Zugriff am 31.3.22)

6 European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, Rev 1, 2014 (Zugriff am 31.3.22)

Biosimilars die gesetzliche Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V anzuwenden.	entsprechende Prüfung der Sicherheitsdaten durch die Zulassungsbehörde zugrunde.
--	--

2.2 Zu Absatz 2

Fertigarzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht, sollen verwendet werden, soweit hierzu in Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist. Ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrigt sich in diesen Fällen, da die Wirtschaftlichkeit insofern über die Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse hergestellt wird.

Ein Austausch von Fertigarzneimitteln durch Apotheken, für die keine entsprechende Vereinbarung nach § 130a Absatz 8a SGB V besteht, erfolgt auch bei parenteralen Zubereitungen nach Maßgabe des § 129 Absatz 1 Satz 1 SGB V unter Beachtung der Regelungen gemäß § 129 Absatz 5c SGB V (Hilfstaxe).

Position A + B1	Position B2
	Der mehrfache Therapiewechsel von im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln ist bisher nicht gut untersucht. Nicht auszuschließen ist mangels entsprechender Untersuchungen bis jetzt auch, dass die Immunogenität von Substanzen und damit der frühzeitige Wirkverlust der Therapie durch multiple Wechsel erhöht wird. Deshalb sollte die Möglichkeit einer Ersetzung bei jeder einzelnen Therapiegabe mit der Folge eines multiplen Wechsels bei der Patientin oder dem Patienten, d. h. der Verabreichung wechselnder im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel, unbedingt vermieden werden.

2.3 Zu Absatz 3

Nach § 40b Absatz 3 kann grundsätzlich eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches / im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel im Verhältnis eines Referenzarzneimittels zu seinen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) in Apotheken erfolgen. Ebenso könnte die Ersetzung eines im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) durch ein Referenzarzneimittel erwogen werden.

Position A + B1	Position B2
Darüber hinaus kann eine Umstellung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist davon auszugehen, dass mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4	Der einfache und mehrfache Therapiewechsel von Biosimilars untereinander ist bisher nicht untersucht worden. Die Möglichkeit zur Ersetzung kann erst berücksichtigt werden, wenn gute Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung der beiden Arzneimittel untereinander belegt.

der Richtlinie 2001/83/EG im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist.	
---	--

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

Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

Zur Prüfung der Voraussetzungen nach § 40b Absatz 3 werden in Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen mehrere Originalarzneimittel oder mindestens ein Biosimilar verfügbar sind, die Zusammenhänge der in Deutschland zugelassenen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) abgebildet. Es besteht somit eine Informationsgrundlage zu den regulatorischen Hintergründen. Die Zusammenstellung hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Apotheken auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer Ersetzung unter Berücksichtigung der Vorgaben unter Absatz 1 bis 3. Die generellen Vorgaben zur Ersetzung wirkstoffgleicher / im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel nach § 40b Absatz 1 bis 3 bleiben von den Angaben in der Anlage VIIa unberührt.

Auf Verlangen erhält der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 7 SGB V Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere zum Austausch mit den zuständigen Bundesoberbehörden wurde mit Beschluss vom 17. Februar 2022 [7] vorbehaltlich der Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt.

2.4 Zu Absatz 4

Position A +B1	Position B2
Vor dem Hintergrund, dass parenterale Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln im Regelfall nicht direkt an den Patienten oder die Patientin abgegeben bzw. unmittelbar ärztlich angewendet werden, treten Bedenken in Bezug auf einen möglichen Nocebo-Effekt – der insbesondere aufgrund noch unzureichender Kenntnis und Information der Patientinnen und Patienten außerhalb der Arztpraxen befürchtet wird – in den Hintergrund. Die Aufnahme eines Hinweises	Da nicht ausgeschlossen ist, dass parenterale Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung durch die Patientin oder den Patienten selbst abgeholt und zur ärztlichen Anwendung in die Praxis verbracht werden, ist auch in diesem Rahmen die Information und Beratung durch Apotheken von Bedeutung. Die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln besteht schon nach § 20 der ApBetrO.

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

<p>zur Information und Beratung durch Apotheken in § 40b ist mit Blick auf den konkretisierten Regelungsauftrag für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung insoweit entbehrlich.</p> <p>Die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln nach ApBetrO bleibt unberührt. Im Übrigen sind durch Apotheken die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen grundsätzlich zu beachten.</p> <p>Durch die in § 40b vorgesehenen Regelungen zur Ersetzung von Biologika durch wirkstoffgleiche / im Wesentlichen gleiche Arzneimittel entsteht keine neue Situation in der Apotheke, da auch bislang schon bei jeder Abgabe biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel die Chargenbezeichnungen zu dokumentieren sind. Die Dokumentation zur Gewährleistung der Pharmakovigilanz ist keine Voraussetzung, die einer Ersetzung von Biologika durch Apotheken gemäß § 40b entgegensteht.</p>	<p>Gemäß § 20 ApBetrO ist unter anderem durch Nachfrage festzustellen, inwieweit gegebenenfalls weiterer Informations- und Beratungsbedarf besteht. Im Sinne der Qualitätssicherung muss der Arzt oder die Ärztin explizit über eine Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels in Kenntnis gesetzt werden, unabhängig davon, ob das Fertigarzneimittel direkt dem/der das Arzneimittel verabreichenden Arzt/Ärztin oder zunächst dem Patienten/der Patientin ausgehändigt wird.</p> <p>Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind grundsätzlich zu beachten.</p> <p>Die gesetzlichen Regelungen zu Information und Beratung in Apotheken bleiben unberührt.</p>
---	--

2.5 Zu Absatz 5

Position A+B1	Position B2
	<p>Ausnahmen von der Pflicht zur Ersetzung von Arzneimitteln sind nach den allgemeinen Vorgaben der ApBetrO bei unklaren Verordnungen vorgesehen. Können unter Berücksichtigung der Voraussetzungen zur Austauschbarkeit wirkstoffgleicher / im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel die zu verwendenden Arzneimittel nicht eindeutig bestimmt werden [Pos. B2: (z. B. wenn nur der Wirkstoffname auf dem Rezept vermerkt ist und daraus die Voraussetzungen hinsichtlich der übereinstimmenden Anwendungsgebiete und/oder der Applikationsform nicht zweifelsfrei bestimmbar sind)], darf eine Verordnung ohne vorherige Beseitigung der Unklarheit nicht bedient werden. Enthält eine Verschreibung einen für die Apotheke erkennbaren Irrtum, ist sie nicht lesbar oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht abgegeben werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist (§ 17 Absatz 5 ApBetrO).</p>

Nach § 17 Absatz 5 ApBetrO kann bei Vorliegen sonstiger Bedenken unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation ein Absehen von einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches/ im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel durch die Apotheke

gerechtfertigt sein. Für die Apotheke können sich bestimmte patientenindividuelle Aspekte als relevant darstellen, die für den Arzt oder der Ärztin in Unkenntnis des konkreten, verwendeten Fertigarzneimittels noch nicht berücksichtigt werden konnten. Grundsätzlich können bei entsprechender Kenntnis auch in der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien [Pos. B2: sowie eine instabile Therapiesituation] der oder des Versicherten von der Apotheke Berücksichtigung finden.

3. Verfahrensablauf

Über die Änderung von Abschnitt M der AM-RL wurde in einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt.

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	14. November 2022	Beratung über die Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerFO).

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

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

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

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der

pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

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

Berlin, den 6. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken