

Pro Generika e.V. · Unter den Linden 32-34 · D-10117 Berlin
Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

vorab per E-Mail: aut-idem@g-ba.de

**Stellungnahme zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): §
40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen
Arzneimitteln vom 11. Februar 2020**

Berlin, 18.03.2020

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren,

die AG Pro Biosimilars ist die Interessenvertretung der Biosimilar-Unternehmen in Deutschland. Sie steht allen Unternehmen offen, die Biosimilars entwickeln, herstellen und für die Versorgung bereitstellen. Die Arbeitsgemeinschaft unter dem Dach des Pro Generika e.V. engagiert sich für einen bedarfsgerechten Zugang der Patientinnen und Patienten zu modernen biopharmazeutischen Arzneimitteltherapien, für eine bezahlbare Versorgung und für faire und nachhaltige Wettbewerbsbedingungen.

Wir bedanken uns für die Möglichkeit der Stellungnahme zur geplanten Änderung der AM-RL („Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln“) und begrüßen im Grundsatz das Bestreben des G-BA, die Umstellung auf Biosimilars zu befördern. Da es jedoch bei der Umsetzung Verschiedenes zu beachten gilt, möch-

ten wir den in zwei „Positionen“ aufgeteilten Beschlussentwurf zu den folgenden Themen kommentieren, wobei wir die „Position A“ grundsätzlich weitestgehend mittragen und unterstützen:

- Unzulässige Gleichsetzung von Wirtschaftlichkeit und Rabattverträgen
- Notwendigkeit ausführlicher Patienteninformation und -beratung durch den Arzt bei Umstellung auf ein Biosimilar
- Notwendigkeit der Demonstration der Handhabung bei abweichenden Darreichungsformen
- Sinnhaftigkeit der Aufzählung der Gründe, die gegen eine Umstellung sprechen können
- Fehlende Sinnhaftigkeit einer Anlage VIIa zu informativen Zwecken

Unzulässige Gleichsetzung von Wirtschaftlichkeit und Rabattverträgen

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“* [1]. 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 [1].

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 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.

Notwendigkeit ausführlicher Patienteninformation und -beratung durch den Arzt bei Umstellung auf ein Biosimilar

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. [2]. 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] [3].*

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 biologischen Arzneimittel zu einem anderen, das ein Biosimilar sein kann, wechseln. [4]. 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 [5].

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“ [3].*

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 [2].*

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 [6].*

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. [7] 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.

Notwendigkeit der Demonstration der Handhabung bei abweichenden Darreichungsformen

Ein besonderes Element des ärztlichen Aufklärungsgespräches 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*“ [6]) 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. Fertigpens 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.*“ [7]. Aber auch bei anderen subkutan zu verabreichenden Biosimilars existieren produktspezifisch unterschiedliche Fertigspritzen und unterschiedliche Fertigpens. 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.

Sinnhaftigkeit der Aufzählung der Gründe, die gegen eine Umstellung sprechen können

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 [9].

Fehlende Sinnhaftigkeit einer Anlage VIIa zu informativen Zwecken

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.

Mit freundlichen Grüßen



Angela Reichel
Managerin Regulatory Affairs / Health Care Affairs - Apothekerin

Literaturverzeichnis:

[1]	Deutscher Bundestag (2019). Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Online verfügbar unter: http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/087/1908753.pdf . Abgerufen am: 26.02.2020
[2]	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
[3]	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2017). Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Biosimilars. 1. Auflage, 1. Version 1.1. Online verfügbar unter: https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/ . Abgerufen am: 26.02.2020
[4]	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: 26.02.2020
[5]	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
[6]	Bundesrat (2019). Empfehlungen der Ausschüsse zum Punkt: Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittel-versorgung. 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
[7]	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
[8]	Bundesärztekammer (2018) Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Referentenentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittel-

	versorgung (GSAV). Online verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Stellungnahmen/GSAV_RefE.pdf . Abgerufen am: 26.02.2020
[9]	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