

AG Pro Biosimilars c/o Pro Generika e.V. · Unter den Linden 32-34 · D-10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Berlin, 19.05.2022

Stellungnahme über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken¹

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, § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken.

Bitte erlauben Sie uns einfürend eine übergeordnete Kommentierung der zur Stellungnahme versendeten Unterlagen.

¹ In der vorliegenden Stellungnahme wird ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit auf die geschlechtsspezifische Schreibweise sowie auf eine Mehrfachbezeichnung verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind somit geschlechtsneutral zu verstehen und beziehen sich immer zugleich auf weibliche, männliche und diverse Personen.

Übergeordnete Aspekte

Ausgerechnet mit einem Gesetz, das ein Mehr an Sicherheit in der Arzneimittelversorgung in seinem Namen trägt, wird die automatische Substitution von biologischen Arzneimitteln durch Apotheker eingeführt. Die massiven Bedenken zu dieser Regelung sind von zahlreichen Akteuren aus unterschiedlichsten Richtungen geäußert worden. In einem gemeinsamen Positionspapier von BAH, BPI, AG Pro Biosimilars und vfa bio sind wesentliche Kritikpunkte zusammengefasst [1].

In dem Wissen, dass die gesetzliche Regelung grundsätzlich nicht Gegenstand des Verfahrens beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sein kann, regen wir dennoch an, bei der Ausgestaltung sehr sorgsam mit den vielfach geäußerten Sorgen umzugehen. In unserem Verständnis besteht ein gemeinsames Ziel darin, spürbare Einsparungen für die Solidargemeinschaft durch den Einsatz von Biosimilars in einer Weise zu realisieren, die verantwortungsbewusst mit der derzeitigen hohen Qualität und Sicherheit der Versorgung mit biologisch hergestellten Arzneimitteln umgeht. Dieses Ziel wird bereits jetzt durch den bestehenden Wettbewerb und weitere Regularien umfassend erreicht. Die geplante automatische Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke ist hingegen denkbar ungeeignet, da sie die Qualität und Sicherheit der Versorgung gefährdet.

Vor diesem Hintergrund ist die folgende Stellungnahme nicht als Befürwortung der Substitution von biologischen Arzneimitteln in der Apotheke zu verstehen. Vielmehr soll sie einen Beitrag dazu leisten, erwartbare Risiken der vom G-BA nun vorgeschlagenen Regelung zu minimieren. Dieser kommt unseres Erachtens nicht dem Regelungsauftrag des Gesetzgebers nach, Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Arzneimitteln **unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit** zu erstellen.

Stellungnahme zu inhaltlichen Aspekten

Zu Absatz 1

Wir begrüßen die mit den Ausführungen zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V intendierte Stärkung der ärztlichen Therapiehoheit hinsichtlich der Berücksichtigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte (z. B. Handhabung eines anderen Devices) bei einer etwaigen Entscheidung, eine Substitution in der Apotheke zu unterbinden.

Zulassung maßgeblich für Austauschmöglichkeit

Zurecht verweisen die **Positionen B1 und B2** darauf, dass bei einer etwaigen Substitution sichergestellt sein muss, dass die Zulassung des abgegebenen Arzneimittels mindestens den Anwendungsgebieten des verordneten Arzneimittels entspricht. Da dem Apotheker die verordnungsbegründende Indikation regelhaft nicht bekannt ist, stellt diese Regel die einzige Möglichkeit dar, sicherzustellen, dass der Patient ein für seine Erkrankung zugelassenes Arzneimittel erhält.

Nach § 40a Absatz 3 AM-RL ist es zwingende Voraussetzung für *ärztlich* vorgenommene Ein- bzw. Umstellungen, dass das verordnete biologische Arzneimittel über eine Zulassung für die Indikation verfügt, für die es eingesetzt werden soll. Dass hingegen der Apotheker ggf. sogar dazu verpflichtet sein soll, durch eine vorgenommene Substitution eine zulassungsüberschreitende Arzneimitteltherapie zu bewirken, ist bereits vor diesem Hintergrund nicht sinnvoll. Es würde demnach zu Situationen kommen, in denen der Apotheker zur Substitution verpflichtet ist, während eine ärztliche Umstellung nicht erlaubt wäre.

Dass zudem eine ordnungsgemäße und adhärente Anwendung eines Arzneimittels gefährdet ist, wenn der Patient in dem Beipackzettel keine Anwendungshinweise findet, die auf seine Erkrankung zutreffen, liegt auf der Hand.

Trotzdem diese für die Versorgung hochrelevanten Sachverhalte in der Vergangenheit vielfach dargelegt wurden, werden sie offensichtlich von den Befürwortern der Position A nicht berücksichtigt.

Weiterhin sind auch die in Position A vorgetragene Verweise auf Zulassungserweiterungen von biologischen Arzneimitteln nicht stichhaltig. Die nach § 40 Absatz 1 AM-RL für den Austausch von Generika geltende Maßgabe, dass die Übereinstimmung für lediglich ein gleiches Anwendungsgebiet hinreichend ist, ist auf biologische Arzneimittel nicht übertragbar. Zurecht verweisen die Positionen B1 und B2 darauf, dass im Zulassungsverfahren die Biosimilarität in einer Indikation nur dann eine Extrapolation auf andere Indikationen des Referenzprodukts rechtfertigen könne, wenn eine entsprechende wissenschaftliche Begründung vorgelegt wird. Der in der Position A vorgenommene Verweis auf die Spruchpraxis der EMA sowie die Annahme „regelmäßig von einer Genehmigung der Änderung“ ausgehen zu können, rechtfertigt in keiner Weise die Umgehung der Notwendigkeit einer behördlichen Entscheidung der EMA und trägt den regulatorischen Prinzipien bei der Zulassung von Biologika nicht Rechnung. Damit kann auch die Anlage VIIa der AM-RL nicht mehr als Referenzliste für einen Austausch dienen, da in dieser keine Indikationsbetrachtungen vorgenommen werden.

Als bekannt wird vorausgesetzt, dass das BSG in seinem Grundsatzurteil B 1 KR 37/00 R der Verordnungsfähigkeit außerhalb der Zulassung enge Grenzen gesetzt hat, die bei der Substitution von biologischen Arzneimitteln regelmäßig nicht erfüllt sind.

Ungeklärt sind weiterhin die mit der Position A verbundenen haftungsrechtlichen Fragen. Die Regelungen der AM-RL setzen zum Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und somit die Haftung durch den pharmazeutischen Unternehmer voraus. Einer vergleichbaren Regelung mangelt es der Position A, die zur Folge hätte, dass die Haftungsrisiken in unangemessener Weise an die Leistungserbringer übertragen werden.

Keine Substitution bereits rabattierter Arzneimittel

Zurecht verweisen die **Positionen B1 und B2** darauf, dass eine Substitution unterbleiben soll, wenn bereits ein Arzneimittel verordnet wurde, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht. So gelten die rabattierten Arzneimittel nach § 40a Absatz 2 AM-RL „vorrangig“ als preisgünstige biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, auf die Ärzte ihre Patienten ein- und ggf. umstellen sollen. Das ärztlich vorgenommene Ein- bzw. Umstellen unter Beachtung dieser Vorgabe des G-BA inkludiert die nach § 40a Absatz 3 AM-RL vorgegebene Information und Aufklärung des Patienten und Einweisung in die Handhabung eines (ggf. anderen) Devices. Eine bei Einlösung der Verordnung vorgenommene Substitution mit anderslautenden Informationen durch den Apotheker wäre hochgradig geeignet, Patienten aktiv zu verwirren.

Die Ersetzung eines bereits nach § 130a Absatz 8 SGB V rabattierten Produktes gegen ein anderes ebenfalls rabattiertes ist zudem nicht sinnvoll durch den Apotheker vorzunehmen, da ihm die Konditionen der Verträge nach § 130a Absatz 8 SGB V nicht bekannt sind und somit keine Möglichkeit bestünde, das kostengünstigere Produkt auszuwählen. Aufgrund des Unvermögens zu beurteilen, welches der zur Auswahl stehenden Produkte kostengünstiger ist, wäre einer Verpflichtung des Apothekers zur Substitution eines unter Einhaltung der Vorgaben des § 40a Absatz 2 AM-RL verordneten biologischen Arzneimittels nicht sinnvoll nachzukommen.

Bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln wurde die Frage diskutiert, ob die Wirtschaftlichkeit vorrangig durch das Vorhandensein eines Rabattvertrages hergestellt wird. Dies wurde vom G-BA in der Bewertung der eingegangenen Stellungnahmen bejaht: *„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.“* [2]

Durch die bereits hergestellte Wirtschaftlichkeit mangelt es neben der geschilderten Sinnhaftigkeit auch an der Notwendigkeit der Substitution bereits rabattierter Produkte untereinander.

Zu Absatz 2

Die Substitution von biologischen Arzneimitteln in parenteralen Zubereitungen ist grundsätzlich nicht zu empfehlen, da es sich um einen besonders sensiblen Therapiebereich handelt. In der Anlage 3 der Hilfstaxe existiert zudem bereits ein separates Preisberechnungssystem für applikationsfertige Einheiten, das auf vereinbarten Preisabschlägen beruht, die die pharmazeutischen Unternehmen gewähren.

Zu Absatz 3

Die **Position B2** regt an, den Austausch von Biosimilars untereinander aus nicht-medizinischen Gründen auf eine einmalige Umstellung zu beschränken. Dieser Forderung ist grundsätzlich zuzustimmen, da sie die bedeutsamen Risiken von Adhärenzproblemen, Nocebo-Effekten und Anwendungsfehlern bei unregelmäßig häufigen Produktwechseln adressiert. Anzumerken ist allerdings, dass eine derartige Regelung in der Praxis auf Umsetzungsprobleme treffen würde, da dem Apotheker im Zweifelsfall nicht bekannt ist, ob in der Vergangenheit bereits Umstellungen vorgenommen wurden. Eine Lösung könnte darin bestehen, die Kriterien für die Möglichkeiten des ärztlichen Ausschlusses der Substitution explizit um den Schutz von Patienten vor häufigen Produktwechseln auszuweiten.

Zu Absatz 4

Zurecht verweist **Position B2** auf die hohe Bedeutung, die der Information und Beratung in Apotheken bei Substitution von biologischen Arzneimitteln zukommt. Nach den verbindlichen Vorgaben der Guideline on Good Pharmacovigilance Practices, unterliegen sämtliche biologisch hergestellte Arzneimittel einem engen Monitoring und Tracking, verdeutlicht durch das sogenannte „schwarze Dreieck“ in der Fachinformation und Packungsbeilage.

Es ist offensichtlich, dass die Kenntnis des verordnenden Arztes über einen etwaig stattgefundenen Austausch in der Apotheke notwendige Voraussetzung dafür ist, seinen vertragsärztlichen Pflichten hinsichtlich Therapiemonitoring nach Umstellung von biologischen Arzneimitteln sowie der Pharmakovigilanz gem. § 6 der Musterberufsordnung-Ärzte nachzukommen.

Aus diesem Grund ist auch die aktuell in Frankreich in Kraft getretene Regelung zur Austauschbarkeit biologischer Arzneimittel in der Apotheke mit der Maßgabe versehen, dass der Apotheker das im Rahmen der Substitution abgegebene Arzneimittel mit Chargennummer zu dokumentieren hat und den verschreibenden Arzt und den Patienten hierüber informieren muss [3].

Bereits im Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AM-RL § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln wurde auf die Bedeutung und Notwendigkeit ärztlicher Überwachung bei Umstellung hingewiesen. So verspricht beispielsweise das IQWiG in seiner Patienteninformation zum Thema Biologika und Biosimilars: „Um ganz sicherzugehen, dass ein Biosimilar genauso wirkt wie das Original, werden Patientinnen und Patienten in der ersten Zeit nach der Umstellung so überwacht wie bei einer Neueinstellung [4]. Dieselbe Position wird auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vertreten (AkdÄ): „Dabei muss der Patient in der ersten Zeit nach der Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden“ [5]. Auch der Bundesrat hebt in seiner Stellungnahme zum GSAV her-

vor, 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].

Auch weitere Quellen widmen sich der gleichen Thematik mit immer gleichlautendem Fazit. So führen beispielsweise die übergeordneten Prinzipien und Konsensus-Empfehlungen für Biosimilars einer internationalen Task Force ebenfalls auf, 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 [7].

Die in **Position 2B** vorgesehene explizite Verpflichtung, den Arzt über eine erfolgte Umstellung in der Apotheke zu informieren, ist zwingende Voraussetzung dafür, dass dieser in die Lage versetzt wird, seinen Verpflichtungen hinsichtlich Therapiemonitoring, Pharmakovigilanz und ergänzender Beratung entsprechend seinen unabhängig von der Beratungspflicht von Apotheken existierenden Verpflichtungen nach § 630c BGB nachkommen zu können.

Zu Absatz 5

Dem Absatz ist grundsätzlich zuzustimmen. Bezüglich der pharmazeutischen Bedenken, die gegen einen Austausch sprechen können, würde in Analogie zum referenzierten § 40 Absatz 3 Satz 2 AM-RL ein direkter Verweis auf § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung die Lesbarkeit verbessern.

Zu betonen ist an dieser Stelle allerdings, dass die pharmazeutischen Bedenken nicht in einer Übertragung von originär ärztlichen Verpflichtungen auf die Apothekerschaft münden darf, wie es aus den tragenden Gründen hervorgeht. Die dort verlangte „Betrachtung der konkreten Therapiesituation“ kann durch den Apotheker nicht hinreichend erbracht werden, da ihm die hierfür notwendigen Informationen nicht vorliegen.