

Pro Generika e.V. · Unter den Linden 32-34 · D-10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Vorab per E-Mail: biosimilars@g-ba.de

Berlin, 16.01.2023

Stellungnahme über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung

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) und begrüßen im Grundsatz das Bestreben des G-BA, die Wirtschaftlichkeit ärztlicher Verordnungen durch den Einsatz von Biosimilars zu erhöhen.

Hintergrund

Mit dem am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) [1] wurde die Frist für die Festlegung der Hinweise für die Austauschbarkeit von im Wesentlichen gleichen biologischen Arzneimitteln (Biosimilars) mit Verweisen auf die möglichen Risiken für die Versorgung und die Patientensicherheit um ein Jahr verlängert, verbunden mit der Erwartung, dass nach dem Inkrafttreten der automatischen Substitution von Biopharmazeutika in der Apotheke die weitere Entwicklung kritisch begleitet und evaluiert wird [2].

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

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

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

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

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

Stellungnahme

Zu Absatz 1

Änderung der Begrifflichkeit von Wirkstoffgleichheit ist unzulässig

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

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

„Biosimilars i. S. d. Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG sind dem Originalpräparat in ihrer Zusammensetzung zwar ähnlich, aber nicht gleich. Deshalb erfüllen sie nicht die Definition eines Generikums.“ [3]

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

Diese Unterscheidung entspricht auch der Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes (BSG). In seinem Urteil B 3 KR 11/17 R koppelt das BSG die Definition eines wirkstoffgleichen Arzneimittels, für das die Abschlagspflicht nach § 130a Abs. 3b S 1 SGB V gilt, an einen identischen biotechnologischen Herstellungsprozess [4]. Dieser ist für Bioidenticals gegeben, nicht aber für Biosimilars.

Dieser Definition des BSG entsprechend wird der Begriff der „Wirkstoffgleichheit“ auch im Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V verwendet, um Bioidenticals von Biosimilars zu unterscheiden [5]. Hier heißt es in § 9 Abs.3 a: „*Wirkstoffgleich sind auch biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden.*“

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

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

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

Verfügbarkeit für Substitution maßgeblich

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

Übereinstimmende Zulassungen unabdingbar für Substitution

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

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

Weiterhin sind auch die in Position A vorgetragene Verweise auf Zulassungserweiterungen von biologischen Arzneimitteln nicht stichhaltig. Die nach § 40 Absatz 1 AM-RL für den Austausch von Generika geltende Maßgabe, dass die Übereinstimmung für lediglich ein gleiches Anwendungsgebiet hinreichend ist, ist auf biologische Arzneimittel nicht übertragbar. Zurecht verweisen die Positionen B1 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 „regelhaft von einer Genehmigung der Änderung“ ausgehen zu können, rechtfertigt in keiner Weise die Umgehung der Notwendigkeit einer behördlichen Entscheidung der EMA und trägt den regulatorischen Prinzipien bei der Zulassung von Biologika nicht Rechnung.

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

Ungeklärt sind weiterhin die mit der Position A 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.

Zu Absatz 2

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

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

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

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

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

Fehlende Evidenz für multiple Therapiewechsel

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

Ein womöglich nicht beabsichtigter Wechsel innerhalb eines einzelnen Therapiezyklus kann auch aus Unterschieden hinsichtlich zugelassener Darreichungsformen resultieren. So ist beispielsweise Rituximab sowohl als intravenöse auch als subkutane Darreichungsform zu-

gelassen. Der subkutanen Anwendung muss jedoch zwingend eine intravenöse Induktionstherapie vorausgehen: „Vor Beginn der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von MabThera müssen alle Patienten zuvor immer eine vollständige Dosis von MabThera als intravenöse Infusion unter Anwendung der intravenösen Darreichungsform von MabThera erhalten“ [6]. Da lediglich für die intravenöse, nicht aber für die subkutane Darreichungsform Biosimilars existieren, könnte sich eine Austauschverpflichtung für die Induktionstherapie ergeben, während in der Erhaltungstherapie kein Austausch möglich ist. Dies würde zu einem erzwungenen Produktwechsel innerhalb eines Therapieregimes führen, zu dessen Unbedenklichkeit keinerlei Evidenz existiert.

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

Arztinformation & Beratung

Zurecht verweist Position B2 auf die hohe Bedeutung, die der Information und Beratung in Apotheken bei Substitution von biologischen Arzneimitteln zukommt.

Nach den verbindlichen Vorgaben der Guideline on Good Pharmacovigilance Practices, unterliegen sämtliche biologisch hergestellte Arzneimittel einem engen Monitoring und Tracking, verdeutlicht durch das sogenannte „schwarze Dreieck“ in der Fachinformation und Packungsbeilage.

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

Bereits im Stellungnahmeverfahren zur Änderung der AM-RL § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln wurde auf die Bedeutung und Notwendigkeit ärztlicher Überwachung bei Umstellung hingewiesen.

So verspricht beispielsweise das IQWiG in seiner Patienteninformation zum Thema Biologika und Biosimilars: „Um ganz sicherzugehen, dass ein Biosimilar genauso wirkt wie das Original, werden Patientinnen und Patienten in der ersten Zeit nach der Umstellung so überwacht wie bei einer Neueinstellung [7]. 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“ [8]. 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 [9].

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.

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

Konkretisierung der Definition von Parenteralia erforderlich

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

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

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

Bei hoher Patientenvulnerabilität (z. B. in der Onkologie), unmittelbar vor der Anwendung und intravasaler Applikation gilt die Risikoklasse „Mittel“, wohingegen CMR-Zubereitungen (cancerogen mutagen reprotoxic) oder TPN-Zubereitungen (total parenteral nutrition) sowie besondere Applikationsformen wie z.B. intrathekal, peridural und intravitreal in die Risikoklasse „Hoch“ fallen [10].

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

Fazit und Schlussbemerkungen

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

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

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