

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

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Berlin, 04.11.2019

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V

**Verfahren 2019-09 Festbetragsgruppenbildung TNF- $\alpha$ -Inhibitoren**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. September 2019 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens für nachfolgende Festbetragsgruppen der Stufe 2 beschlossen. Als Anhörungsfrist wurde der 4. November 2019 vorgegeben.

Wirkstoffgruppe:	TNF- $\alpha$ -Inhibitoren	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe/Vergleichsgrößen:	Adalimumab	229
	Certolizumab pegol	1156
	Etanercept	625
	Golimumab	166
Gruppenbeschreibung:	subkutane Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	

Daneben ist vorgesehen, dass mit Wirkung vom Inkrafttreten des Festbetragsfestsetzungsbeschlusses des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen für von der Festbetragsgruppe „TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasste Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Etanercept die bestehende Festbetragsgruppe „Etanercept, Gruppe 1“ in Stufe 1 außer Kraft tritt.

Pro Generika e. V. ist der Verband der Generika- und Biosimilarunternehmen in Deutschland. Generika- und Biosimilarunternehmen decken ca. 78 Prozent des ambulanten Arzneimittelbedarfs der gesetzlich Krankenversicherten ab. Mit unserer Stellungnahme vertreten wir die

Interessen unserer Mitgliedsunternehmen (<https://www.progenerika.de/verband/mitglieds-unternehmen/>).

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

In der zur Anhörung gestellten Festbetragsgruppen „TNF- $\alpha$ -Inhibitoren“ sind eine Vielzahl von Produkten der Mitgliedsunternehmen von Pro Generika enthalten, für die wir stellvertretend eine schriftliche Stellungnahme im Rahmen der Anhörung abgeben. Wir bitten Sie, unsere Stellungnahme in die Entscheidungsfindung zur angedachten Gruppenbildung einzubeziehen und um eine formlose Bestätigung, dass unsere Stellungnahme bei Ihnen eingegangen ist.

Alle für die Stellungnahme relevanten Aussagen aus den Anhörungsunterlagen (Tragende Gründe zum Beschluss) bzw. von Studien haben wir in die Stellungnahme übertragen bzw. als Anlage beigefügt.

#### Inhalt:

1. Ausschalten des Preiswettbewerbs vor Markteintritt von Biosimilars
2. Vergleichbarkeit der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren
  - 2a. Pharmakologische Vergleichbarkeit
  - 2b. Vergleichbarkeit der Anwendungsgebiete
3. Einschränkung von Therapiealternativen
4. Arzneimittel für Kinder
5. Berechnung der Vergleichsgrößen
6. Hinweise zu: Neuartige Wirkweise bzw. therapeutische Verbesserung (§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V)
7. Mehrfachregulierung durch Rabattverträge / regionale Vereinbarungen
8. Fazit
9. Mündliche Anhörung

## 1. Ausschalten des Preiswettbewerbs vor Markteintritt von Biosimilars

Ausweislich der Tragenden Gründe gibt es für Certolizumab pegol und Golimumab bislang noch keine Biosimilars. Spätestens nach Auslaufen der Patente ist aber mit Biosimilars zu rechnen. Wird ein Festbetragssystem vor Beginn des eigentlichen Wettbewerbs eingeführt, können Biosimilars voraussichtlich kaum günstiger sein als das Original.

Nach § 35 Abs. 5 Satz 2 SGB V sollen Festbeträge „einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen“. Die frühzeitige Nivellierung der Preisunterschiede zwischen Referenzprodukt und Biosimilar tut aber genau das nicht. Im Gegenteil: Der Wettbewerb wird unterbunden, die freie Preisbildung eingeschränkt. Die Erfahrungen mit ähnlichen Festbetragsgruppen (Insuline) bestätigen, dass durch die Festbeträge weiterer Preiswettbewerb unterbunden wird.

Ein Preiswettbewerb bei den Wirkstoffen mit Biosimilars findet derzeit bereits intensiv statt. Er wird zusätzlich verstärkt durch die Ausschreibungen der Krankenkassen. Ein Festbetrag könnte diesen Wettbewerb einschränken bzw. unterbinden, da der Festbetrag per se den Status der Wirtschaftlichkeit für alle Produkte mit einem Preis auf der Höhe des Festbetrags mit sich bringt.

Das Festsetzen von Festbeträgen in einer so frühen Phase des Wettbewerbs, wie es vom G-BA geplant ist, birgt die Gefahr, den Biosimilars ihren Preisvorteil zu nehmen. Dies senkt die Bereitschaft von Unternehmen, in die Entwicklung von Biosimilars zu investieren und diese im deutschen Markt einzuführen. Eine FB-Jumbogruppe für TNF- $\alpha$ -Inhibitoren kann zu Oligopolisierung/Monopolisierung führen und den Wettbewerb trotz Patentablauf zum Erliegen bringen.

## 2. Vergleichbarkeit der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

### 2a. Pharmakologische Vergleichbarkeit

Der G-BA begründet die von ihm vorgesehene Gruppenbildung in den Tragenden Gründen mit folgendem Hinweis:

*„...Den Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein. Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten TNF- $\alpha$ -Inhibitoren aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in den Anwendungsgebieten „Axiale Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis, rheumatoide Arthritis“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt...“*

Dies wird unseres Erachtens nach den komplexen Anwendungsgebieten und Nebenwirkungsprofilen der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren nicht gerecht, denn die Moleküle weisen Unterschiede in ihrer Pharmakologie auf:

- **Etanercept** ist ein gentechnologisch hergestelltes Fusionsprotein, das in Ovarialzelllinien des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert wird. Es ist ein dimeres chimeres Protein, das aus der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptors 2 (TNFR2/p75) verbunden mit der Fc-Untereinheit des IgG1-Antikörpers des Menschen besteht. Es simuliert die Wirkung des löslichen TNF-Rezeptors. Etanercept bindet auch an das verwandte Lymphotoxin- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ), das ebenfalls an beiden TNF- $\alpha$ -Rezeptoren andocken kann. Die kombinierte Blockade scheint für die Unterschiede im Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil verantwortlich sein. Etanercept hat außerdem die höchste soluble TNF-Affinität unter den zugelassenen TNF-Hemmern. Es bildet keine großen Komplexe mit TNF, was zu einer geringen Immunogenität/Hepatotoxizität führt. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von 70h ist seine Anwendung vorteilhaft, wenn ein rascher Behandlungsabbruch erforderlich ist, beispielsweise bei Infektionen oder chirurgischen Eingriffen. Zusätzlich aktiviert Etanercept nicht das korpuskularen/zellulären Immunsystems. Lymphotoxin- $\alpha$  spielt zum Beispiel eine Rolle bei der Entwicklung und Homöostase lymphatischer Organe oder der Virusabwehr. Etanercept ist nicht wirksam bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, da hier möglicherweise die Elimination TNF-exprimierender Zellen eine wichtige Rolle spielt
- **Adalimumab** hingegen ist ein therapeutischer humaner monoklonaler Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und wird daher auch als TNF-Blocker bezeichnet.
- **Certolizumab Pegol** ist ein humanisiertes Antikörper-Fab-Fragment konjugiert mit Polyethylenglykol (PEG). Durch die murinen Bestandteile besteht zudem ein erhöhtes Immunogenitätspotenzial.
- **Golimumab** (rekombinater vollständig humaner monoklonaler AK (IgG1 Typ)) hat als Wirkmechanismus die Bildung von stabilen Komplexen mit sTNF und tm TNF – damit keine Signalaktivierung durch TNF und ein Bindungsverhältnis von 2-3:1. Eine Fc-Rezeptorbindungsaktivität ist vorhanden. Zusätzlich:
  - CDC (Complement Dependent Cytolysis) = Aktivierung Komplementsystem
  - ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
  - Immunogenität – ca. 3,8 % ADAs (Abhängig von Indikation)
  - Halbwertszeit 12 $\pm$ 3 Tage
- **Certolizumab** (Fab-Fragment – PEGyliert – keine Fc Region) hat als Wirkmechanismus die Bildung von stabilen Komplexen mit sTNF und tm TNF – damit keine Signalaktivierung durch TNF. Certolizumab hat keine Fc–Rezeptorbindungsaktivität, d.h. keine:
  - CDC (Complement Dependent Cytolysis) = Aktivierung Komplementsystem
  - ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
 Certolizumab hat eine Immunogenität von: 6,9 % ADAs (abhängig von Indikation) und eine Halbwertszeit ca. 14 Tage
- Es besteht eine Reihe von belegten Unterschieden **zwischen Etanercept und Adalimumab**:
  - Zunächst einmal sind die Bindungsaviditäten unterschiedlich. Etanercept bindet in einem Verhältnis von 1:1 und Adalimumab in einem Verhältnis von 2-3:1.

- Außerdem sind die Clearance-Raten für die zwei Substanzen verschieden: Für Etanercept ist sie 13-mal höher als für Adalimumab, was für diesen Wirkstoff zu einem höheren Steady-State führt.
- Adalimumab hat einen etwas anderen Wirkmechanismus als Etanercept: Adalimumab geht mit einer Antikörper-vermittelten Zellyse einher also einer ADCC (Antikörper-vermittelten Zytotoxizität), was bei Etanercept nicht der Fall ist.
- Adalimumab wiederum hemmt die Interferon- $\gamma$ -Expression, während dies für Etanercept nicht zutrifft.
- Es bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Kinetik und des Wirkmechanismus zwischen den TNF-Blocker-Kategorien. Diese Unterscheidungszeichen erklären eventuell die ersichtlich unterschiedlichen Inzidenzen für die mit Granulom Bildung einhergehenden Infektionen.
- Die TNF-Blocker weisen außerdem unterschiedliche Inzidenzen an ADAs auf - auch hinsichtlich der Indikation. Zu diesem Punkt verweisen wir auf das Papier „Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors\_Thomas et al.; BioDrugs\_2015“.
  - Auch die Studie von Daniel E. Furst (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/16884970?dopt=AbstractPlus>) zu den Unterschieden ist bedeutsam vor dem Hintergrund, dass die aktuell vom G-BA geplante FB-Gruppenbildung den Eindruck erweckt, alle TNF- $\alpha$ -Blocker wären gleich. Dies ist unseres Erachtens nach nicht der Fall, sonst gäbe es beispielsweise keine Wirksamkeit eines zweiten TNF- $\alpha$ -Blockers nach Unwirksamkeit eines ersten, was aber mittlerweile durch eine größere Zahl von Studien belegt ist.

Demnach handelt sich daher bei den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren nicht um Wirkstoffe mit einer pharmakologischen Vergleichbarkeit. Unterschiedliche Ausgangsstoffe, Anwendungsgebiete und Nebenwirkungen (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) bedingen, dass eine Vergleichbarkeit nicht vorliegt. Die verschiedenen Moleküle können sich nicht regelhaft ersetzen.

## 2b. Vergleichbarkeit der Anwendungsgebiete

Die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren unterscheiden sich zudem signifikant in den Anwendungsgebieten:

Vergleichsgröße nach § 4 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Anwendungsgebiete

<b>Festbetragsgruppe:</b>	<b>TNF-alpha-Inhibitoren</b>	<b>Gruppe 1</b>
<b>gemeinsames Anwendungsgebiet:</b>	Axiale Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis, Rheumatoide Arthritis	
<b>singuläres Anwendungsgebiet:</b>	kein	
<b>Präparate im singulären Anwendungsgebiet:</b>	kein	

Wirkstoff	Axiale Spondyloarthritis	Psoriasis-Arthritis	Rheumatoide Arthritis	Colitis ulcerosa	Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)	Juvenile idiopathische Arthritis	Morbus Crohn	Psoriasis	Uveitis
Adalimumab	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Certolizumab pegol	x	x	x					x	
Etanercept	x	x	x			x		x	
Golimumab	x	x	x	x		x			

Derart unterschiedliche Indikationen sollten unseres Erachtens nach, nicht in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 vermengt werden. Auch das Bundessozialgericht (BSG v.01.03.2011-B KR 7/10) hat eindeutig betont, dass der G-BA bei der Festbetragsgruppenbildung zwar ein Ermessen hat, seine Entscheidung dabei aber an der Zulassung und somit an den Anwendungsgebieten auszurichten hat:

*„...Auch Wortlaut und Normsystematik des § 35 Abs 1 SGB V verdeutlichen, dass grundsätzlich für die Festbetragsgruppen auf die arzneimittelrechtliche Zulassung abzustellen ist. Das Prüfprogramm für die Bildung von Festbetragsgruppen weist breite sachliche Überschneidungen mit dem Arzneimittelrecht auf. Auch die Entstehungsgeschichte des § 35 SGB V belegt die Bedeutung der arzneimittelrechtlichen Zulassung als Ausgangspunkt der Gruppenbildung...“.*

Die unterschiedlichen Anwendungsgebiete bedingen daneben unterschiedliche Behandlungszeiten sowie Dosierungen und Applikationsintervalle und führen zu Verzerrungen bei den Vergleichsgrößen. Auf diesen Punkt werden wir im Folgenden noch gesondert eingehen.

### 3. Einschränkung von Therapiealternativen

Dem Arzt ist durch die Einordnung von vier unterschiedlichen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2 nicht mehr ersichtlich, ob und wie die in den Fachinformationen beschriebenen und bekannten pharmakotherapeutischen Unterschiede eines Arzneimittels Berücksichtigung in der Therapieentscheidung finden können. Die Festbetragsgruppenbildung durch den G-BA könnte ihm suggerieren, dass alle Arzneimittel ähnlich seien, was zu einer Einschränkung von Therapiealternativen führen kann.

Nach den uns vorliegenden Daten ist zu diesem Thema bisher keine klinische Studie durchgeführt worden, die eine ausreichende Basis für die Annahme der Unbedenklichkeit von Therapiewechseln bildet. Solange ein ausreichender evidenzbasierter Nachweis nicht erbracht ist, dass es sicher und effizient ist, bei Patienten die verschiedenen Wirkstoffe gegeneinander einfach oder mehrfach auszutauschen, sollte von einer Zusammenfassung in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 abgesehen werden.

Auch wenn eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 nicht automatisch eine Austauschbarkeit der betroffenen Wirkstoffe impliziert, wird dies doch von den Marktteilnehmern so wahrgenommen. Für eine valide Regression mit sachgerechten Festbeträgen ist eine hochgradige Vergleichbarkeit der von einer Festbetragsgruppe umfassten Arzneimittel Voraussetzung, die einer Austauschbarkeit sehr nahekommt. Besonders für Ärzte ist diese Signalwirkung kritisch.

#### **4. Arzneimittel für Kinder**

Eine ganz besondere Bedeutung haben naturgemäß altersgerechte Darreichungsformen für Kinder. Dieser Gesichtspunkt ist dem Gesetzgeber so wichtig, dass er ihn mit dem Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMVSG) ausdrücklich für die Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 gesetzlich verankert hat (vgl. § 35 Abs. 1 Satz 4 SGB V). Soweit eine Festbetragsgruppe zu einer Einschränkung von medizinisch erforderlichen und zweckmäßigen Verordnungsalternativen für Kinder führt, muss der G-BA dies bei der Bildung der Festbetragsgruppe berücksichtigen. Diese Pflicht folgt auch daraus, dass der G-BA gemäß § 2 Abs. 2 SGB I dazu angehalten ist, bei Ausübung eines ihm zustehenden Ermessens die Leistungsrechte der Versicherten möglichst weitgehend zu verwirklichen. Danach ist bei Ausübung von Ermessen stets diejenige Regelungsmöglichkeit zu bevorzugen, die die Leistungsrechte der Versicherten weitestgehend verwirklicht. Auch dieser zentrale Grundsatz des gesamten Sozialversicherungsrechts würde verletzt werden, wenn der G-BA wie im vorliegenden Fall kindergerechte Darreichungsformen im Rahmen seiner Festbetragsgruppenbildung unterschiedlich berücksichtigen würde. Bei der Festbetragsgruppenbildung sind gerade Arzneimittel für Kinder und Jugendliche besonders zu betrachten.

Im § 35 SGB V ist im Absatz 1 ausdrücklich festgehalten:

*„...Die nach Satz 2 Nr. 2 und 3 gebildeten Gruppen müssen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen; insbesondere können altersgerechte Darreichungsformen für Kinder berücksichtigt werden...“*

Die neben der Anwendung bei Erwachsenen zusätzliche Anwendungsmöglichkeit bei Jugendlichen ist ein entscheidendes Differenzierungsmerkmal für eine Festbetragsgruppenbildung.

Bei Etanercept gehen gemäß der Anhörungsunterlagen die Arzneiformen für Kinder (z. B. Enbrel 10mg) nicht in die Festbetragsgruppe ein. Bei Adalimumab ist hingegen vorgesehen, die Arzneiformen für Kinder (z. B. Humira® 20mg) in die FB-Gruppe zu integrieren,

obwohl die Fachinformation unter Kapitel 4.1 (Anwendungsgebiete) ausschließlich Anwendungsgebiete für Kinder und Jugendliche ausweist.

Wir zitieren aus der entsprechenden Fachinformation:

*„Juvenile idiopathische Arthritis Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen Uveitis bei Kindern und Jugendlichen. Auch das Kapitel 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der FI von Humira® 20mg weist bei den Dosisvorgaben ausdrücklich und ausschließlich auf pädiatrische Patienten hin.“*

Nicht nachvollziehbar ist deswegen, dass bei der jetzt zur Anhörung gestellten Gruppenbildung bei der Bewertung der Kinderformen von Adalimumab nicht die gleiche Methodik wie bei Etanercept Anwendung findet. Auch hat Golimumab in der Indikation juvenile idiopathische Arthritis eine Spezialisierung auf eine junge Patientengruppe.

Ergänzend erlauben wir uns anzumerken, dass die Einbeziehung der Kinderformen von Adalimumab zu Verzerrungen in der Vergleichsgrößenberechnung für diesen Wirkstoff führt, die in ihren Auswirkungen die FB-Bestimmung alle Wirkstoffe betreffen würde.

## **5. Berechnung von Vergleichsgrößen**

Die Vergleichsgrößen sind das notwendige Bindeglied zwischen den Festbetragsgruppen und den darin enthaltenen Wirkstoffen zur Festlegung des jeweiligen Festbetrages. Insofern sind die vom G-BA ermittelten Vergleichsgrößen ein wesentlicher Bestandteil der Bildung von Festbeträgen. Die Kriterien für die Bildung und Festsetzung von Festbeträgen sind in § 35 SGB V festgehalten.

Die Festbeträge sind danach so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Sie haben Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen, sollen einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten; soweit wie möglich ist eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherzustellen.

Aus den Anhörungsunterlagen ist zu entnehmen, dass der G-BA eine Methode zur Ermittlung der Vergleichsgröße angewandt hat, welche unterschiedliche Anwendungsgebiete, unterschiedliche Applikationsfrequenzen und unterschiedliche Dosierungen von Wirkstoffen in der gleichen Festbetragsgruppe vermengt. Diese Berechnungsmethode ist für die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren nicht plausibel und entspricht in einigen Punkten nicht der aktuellen Rechtsprechung. Die vorgesehenen Vergleichsgrößen sind somit nicht sachgerecht. Die Ermittlung der Vergleichsgrößen für Festbetragsgruppen nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V erfolgt nicht gemäß Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO). Dem Bundessozialgericht (BSG) zu Folge, kann eine nach der Methode der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße möglicherweise dann nicht mehr



sachgerecht sein, wenn nicht deckungsgleiche Anwendungsgebiete mit einem wesentlich anderen Dosispektrum erhebliche Verzerrungen hervorrufen und sie aufgrund des Fehlens einleuchtender Sachgründe mit einer am Gerechtigkeitsgedanken orientierten Betrachtungsweise nicht mehr vereinbar ist (BSG-Urteil vom 17.09.2013, Az.: B 1 KR 54/12 R). Eine solche Fallgestaltung liegt hier vor. In den nicht deckungsgleichen Anwendungsgebieten unterscheidet sich den Fachinformationen zufolge das Dosispektrum wesentlich von dem der gemeinsamen Anwendungsgebiete.

Kritisch betrachten wir es auch, dass im selben Verfahrensschritt die Monotherapie Adalimumab bzw. Etanercept und die Verordnungen Golimumab in Kombinationstherapie mit MTX im gleichen Anwendungsgebiet mathematisch vermengt wurden, ohne die Unterschiede bei den zugelassenen Indikationen zu beachten und insbesondere alle Angaben der Fachinformation zu würdigen.

Das vom G-BA ausweislich der Anhörungsunterlagen gewählte Verfahren zur Bestimmung von Vergleichsgrößen führt unserer Bewertung nach im Ergebnis zu Verzerrungen.

Wir erlauben uns dies an der Berechnung des durchschnittlichen Therapieintervalls für Golimumab zu erläutern:

- Ausweislich der Anhörungsunterlagen geht bei Golimumab das Anwendungsgebiet „Juvvenile idiopathische Arthritis“ in die Berechnung des Therapieintervalls ein. In der geplanten FB-Gruppe haben für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis nur Adalimumab und Etanercept eine umfassende Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren.
- Golimumab ist für die Behandlung der JIA als Monotherapie nicht zugelassen. In der Fachinformation ist vermerkt, dass Golimumab 50mg nur in Kombination mit MTX angewandt werden kann:

*Juvenile idiopathische Arthritis Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.*

Bei der geplanten Vergleichsgrößenberechnung werden Kombinationstherapien mit Monotherapien vermengt:

Tabelle Zulassung

Indikation	Wirkstoff	Erstlinientherapie		Weitere Therapielinien	
		Monotherapie	Kombination mit MTX	Monotherapie	Kombination mit MTX
Rheumatoide Arthritis	Adalimumab		x	x	x
	Certolizumab Pegol		x	x	x
	Etanercept <sup>1</sup>	x	x	x	x
	Golimumab <sup>2</sup>		x		x
Psoriasis	Adalimumab	x			
	Certolizumab Pegol	x			
	Etanercept			x	
	Golimumab	nicht zugelassen			
Psoriasis-Arthritis	Adalimumab			x	
	Certolizumab Pegol			x	x
	Etanercept			x	
	Golimumab			x	x
Axiale Spondyloarthritis	Adalimumab			x	
	Certolizumab Pegol			x	
	Etanercept			x	
	Golimumab			x	
Colitis ulcerosa	Adalimumab			x	
	Certolizumab Pegol	nicht zugelassen			
	Etanercept	nicht zugelassen			
	Golimumab			x	
Morbus Crohn	Adalimumab			x	
	Certolizumab Pegol	nicht zugelassen			
	Etanercept	nicht zugelassen			
	Golimumab	nicht zugelassen			
Juvenile idiopathische Arthritis	Adalimumab			x	x
	Certolizumab Pegol	nicht zugelassen			
	Etanercept			x	
	Golimumab				x
Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)	Adalimumab			x	
	Certolizumab Pegol	nicht zugelassen			
	Etanercept	nicht zugelassen			
	Golimumab	nicht zugelassen			
Uveitis	Adalimumab			x	

Dies ist insofern für die Vergleichsgrößenberechnung von Bedeutung, da für die Monotherapie von Adalimumab ein Therapieintervall von 2 Wochen, für die Kombinationstherapie von Golimumab ein Therapieintervall von einem Monat lt. jeweiliger FI zu beachten ist.

Das BSG hat in seinem Urteil vom 17.9.2013, B 1 KR 54/12 R darauf hingewiesen, dass Verzerrungen bei der Vergleichsgrößenbildung zu beachten sind.

*„Die aufgezeigte Grundstruktur der Methode der ordnungsgewichteten durchschnittlichen Wirkstärke verdeutlicht zugleich ihre Grenzen. Sie muss den Zweck der Vergleichsgrößenbildung nachvollziehbar beachten, die Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen innerhalb einer Gruppe vergleichbar zu machen. So liegt es jedenfalls, wenn die unterschiedlichen betroffenen Wirkstoffe im Wesentlichen für gleiche Anwendungsgebiete vorgesehen sind oder Abweichungen bei den zugelassenen Anwendungsgebieten unwesentlich sind. Sind die Anwendungsgebiete der in der Festbetragsgruppe erfassten Arzneimittel nicht deckungsgleich, kann dennoch die Methode der ordnungsgewichteten durchschnittlichen Wirkstärke sachgerecht sein, wenn etwa die nicht deckungsgleichen Anwendungsgebiete keine wesentlichen Verzerrungen hervorrufen oder solche z.B. durch einen Ausgleichsfaktor vermieden werden, der den Unterschieden Rechnung trägt.*

*Indem jedem Wirkstoff ein bestimmter Zahlenwert als Vergleichsgröße mit der oben erläuterten inhaltlichen Aussage zugewiesen wird, kann die Bildung von Vergleichsgrößen nur dann zu einer richtigen Aussage führen, wenn die Gesamtanwendungsgebiete der Wirkstoffe in ihrer jeweiligen tatsächlichen Breite im Wesentlichen vergleichbar sind. Denn nur dann werden annähernd gleiche Sachverhalte verglichen. Unterscheiden sich dagegen die tatsächlichen Anwendungsgebiete je Wirkstoff und ist zudem nicht gemeinsamen Anwendungsgebieten mit erheblichem Behandlungsanteil ein wesentlich anderes Dosispektrum zugewiesen, kommt es unvermeidlich zu erheblichen Verzerrungen, wenn beide Vergleichsgrößen in Beziehung gesetzt werden, um daraus eine mathematisch formulierte inhaltliche Aussage in Bezug auf eine Festbetragsstandardpackung abzuleiten. Es werden dann wesentlich ungleiche Sachverhalte als gleichbehandelt. Wird aus dem Gesamtpatientenkollektiv ein Teilpatientenkollektiv mit einem durchschnittlich wesentlich höheren Wirkstärkenbedarf herausgelöst, dieses aber so eingeschätzt, als würde sein durchschnittlicher Wirkstärkenbedarf dem des Gesamtkollektivs entsprechen, erfolgt eine durch Sachgründe nicht gerechtfertigte Gleichbehandlung ungleicher Kostenstrukturen.*

*Der Beigeladene muss in Fällen, in denen sich Zweifel der aufgezeigten Art aufdrängen, wenn er dennoch der Methode der ordnungsgewichteten durchschnittlichen Wirkstärke folgen will, das hierbei rechnerisch gefundene Ergebnis im Wege einer intellektuellen Prüfung - worauf die Klägerin zu Recht hinweist - daraufhin überprüfen, ob die Gleichbehandlung gleichwohl auf einem einleuchtenden Grund beruht und gegebenenfalls nach Wegen suchen, um eine sachwidrige Gleichbehandlung zu vermeiden.“*

**6. Hinweise zu: Neuartige Wirkweise bzw. therapeutische Verbesserung (§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V)**

Die geplante Festbetragsgruppe verstößt gegen den Grundsatz der gleichen Teilhabe am Wettbewerb gemäß Artikel 12 Abs. 1 GG i. V. m. Artikel 3 Abs. 1 GG, da bei den eingeschlossenen Arzneimitteln relevante therapeutische Unterschiede bei der Verträglichkeit bestehen, die einer pauschalen Gleichsetzung dieser Präparate im Rahmen einer Gruppenbildung entgegenstehen. Zwischen den einzelnen von der gegenständlichen Festbetragsgruppe betroffenen Wirkstoffen existieren therapeutische Unterschiede in Bezug auf Nebenwirkungen. Ein therapeutischer Unterschied kann nach § 35 SGB V eine Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrads therapierelevanter Nebenwirkungen sein. Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und/oder durch Bewertung von klinischen Studien.

Allgemein kann man sagen, dass es Unterschiede zwischen den einzelnen TNF- $\alpha$ -Blockern gibt. So ist Adalimumab ein sogenannter TNF- $\alpha$ -Antikörper, während Etanercept ein sogenannter löslicher TNF- $\alpha$ -Rezeptor ist. Im Ergebnis blockieren alle genannten Medikamente das TNF- $\alpha$ . Allerdings ist der zugrunde liegende Mechanismus unterschiedlich. Aus diesem Grund tritt die Wirkung der verschiedenen TNF- $\alpha$ -Blocker nicht bei jedem Patienten in gleicher Weise ein. Aus dem unterschiedlichen Wirkmechanismus leiten sich auch die unterschiedlichen möglichen Nebenwirkungen ab, z.B. ein unterschiedlich hohes Tuberkulose-Risiko.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Gabe von TNF- $\alpha$ -Antagonisten sind Infektionen, vor allem bakterielle oder virale Infekte der oberen und unteren Atemwege, Reaktionen an der Injektionsstelle, allergische Reaktionen und die Entwicklung von Autoantikörpern. Auch schwere Infektionen mit zum Teil lebensbedrohlichem oder tödlichem Verlauf wie Sepsis, Tuberkulose und opportunistische Infektionen können aufgrund der supprimierten Infektionsabwehr auftreten. Eine TNF-Inhibitor-Therapie kann auch eine Hepatitis B- oder Tuberkulose-Infektion reaktivieren. Etanercept scheint ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil aufzuweisen.

Forscher des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) um Prof. Ger van Zandbergen, Leiter der Abteilung Immunologie, und Dr. Katharina Arens haben sich die Frage gestellt, ob sich TNF- $\alpha$ -blockierende Antikörper in ihrem Einfluss auf die Immunabwehr des Körpers unterscheiden. Dazu haben sie den Einfluss verschiedener TNF- $\alpha$ -Blocker auf die Immunantwort menschlicher Immunzellen gegen Leishmanien untersucht.

Die Reaktion der T-Zellen auf den Parasiten fiel demnach in Gegenwart der verschiedenen Antikörper sehr unterschiedlich aus. Während einige die T-Lymphozytenaktivität deutlich herabsetzten und sich die Parasiten vermehren konnten, fiel dieser Effekt bei anderen geringer aus - die Vermehrung der Leishmanien wurde verhindert. Im nächsten Schritt verglichen die PEI-Wissenschaftler die Molekülstruktur der unterschiedlichen Antikörper. Dabei stellten sie fest: Polyethylenglykol (PEG) machte den kleinen, aber feinen Unterschied aus. Es wird vor

allem eingesetzt, um die Halbwertszeit der Antikörper und damit deren Wirkdauer zu verlängern, da es sie vor Abbau schützt. Die Pegylierung reduzierte aber außerdem den hemmenden Effekt der TNF- $\alpha$ -Blocker auf die Immunabwehr gegen Leishmanien.

Das Ergebnis der Studie (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01772/full>) ist eindeutig:

*“In summary, we demonstrate significant differences between the treatment with Cimzia® and other anti-TNF- $\alpha$ -agents. We show that PEGylation of Remicade® promotes immunostimulation and parasite control, an effect that we prove to be even more pronounced for Cimzia®. Our data indicate PEG-mediated complement activation to maintain T-cell activation, effector function, and parasite killing in hMDMs in the absence of sTNF $\alpha$ .”*

Daneben haben Patienten mit rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematoses (SLE) ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Es ist deshalb zu beachten, dass insbesondere unter Adalimumab eine Hyperlipidämie auftreten kann. Wir verweisen hierzu auf die Veröffentlichung von Prof. Seitz, Uni Bern:

[https://www.rosenfluh.ch/media/congressselection/2014/03/Auch\\_Komorbiditaten\\_bestimmen\\_die\\_Wahl\\_der\\_Biologika.pdf](https://www.rosenfluh.ch/media/congressselection/2014/03/Auch_Komorbiditaten_bestimmen_die_Wahl_der_Biologika.pdf)

Sein Fazit: „Kein Einsatz von TNF-Blockern mit Ausnahme von Etanercept bei Herzinsuffizienz.“

Die aufgeführten Beispiele zeigen, dass auch beim Nebenwirkungsprofil gravierende therapeutisch relevante Unterschiede zwischen den in die vorgeschlagene Festbetragsgruppe TNF- $\alpha$ -Inhibitoren eingeschlossenen Wirkstoffen bestehen und einer Eingruppierung in eine FB-Jumbogruppe entgegenstehen.

Dazu möchten wir auch auf den IQWiG-Abschlussbericht zur Nutzenbewertung von Biologika bei rheumatoider Arthritis (RA; A16-70) hinsichtlich der geplanten Festbetragsgruppenbildung, Stufe 2, zu den TNF-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept, Certolizumab und Golimumab eingehen:

Ein vom IQWiG bestätigter Vorteil (höherer Nutzen oder geringerer Schaden) ist entsprechend einer therapeutischen Verbesserung in dem gemeinsamen Anwendungsgebiet RA zu werten:

- Es zeigen sich für Adalimumab, Etanercept und Golimumab klare Vorteile gegenüber Certolizumab: siehe untenstehende Tabelle.
- Golimumab sollte aufgrund einer therapeutischen Verbesserung gegenüber Certolizumab bei einer Teilpopulation der RA (Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen; Teilfragestellung 4) aus dieser Gruppe ausgeschlossen werden.
- Die Vorteile der Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept gegenüber Certolizumab bei zwei wichtigen Teilpopulationen der RA (Kombinationstherapie mit MTX ohne MTX-Vorbehandlung; Kombinationstherapie mit MTX nach MTX-Versagen;

Teilfragestellungen 1 und 4) können **für die Therapie bedeutsam** sein. Diese Vorteile sprechen **gegen die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit** der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe. Es wird, entsprechend der Einschätzung des G-BA zu Infliximab, als sachgerecht angesehen, die Wirkstoffe Adalimumab und Etanercept unter Berücksichtigung dieser Aspekte, die für die Therapie bedeutsam sein können, von der intendierten Gruppenbildung unberührt zu lassen.

Tabelle: Vorteile von Adalimumab, Etanercept und Golimumab gegenüber Certolizumab

	Endpunkt: Effektschätzung aus der NMA (vs. Certolizumab), RR [95 %-KI]	
	Teilfragestellung 1	Teilfragestellung 4
Adalimumab	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10): 1,23 [1,06; 1,42]	SUE: 0,41 [0,22; 0,75]
Etanercept	niedrige Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10): 1,26 [1,03; 1,54]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SUE: 0,42 [0,18; 0,96]</li> <li>• Infektionen: 0,65 [0,48; 0,89]</li> </ul>
Golimumab	-	Infektionen: 0,68 [0,47; 0,98]
-: kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen beziehungsweise Schaden; CDAI: Clinical Disease Activity Index; KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Metaanalyse; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

## 7. Mehrfachregulierung durch Rabattverträge / regionale Vereinbarungen

Krankenkassen haben flächendeckend Open-House-Verträge für TNF- $\alpha$ -Inhibitoren ausgeschrieben, an denen sich sowohl der Erstanbieter als auch die Biosimilar-Anbieter beteiligen. Die überwiegende Anzahl aller TNF- $\alpha$ -Inhibitoren-Verordnungen sind durch Rabattverträge nach §130a Abs. 8 SGB V preisreduziert. Auf regionaler Ebene haben die Vertragspartner in den Arzneimittelvereinbarungen Mindestverordnungsquoten für Biosimilars vereinbart. Daneben gibt es spezielle Hinweise der Kassenärztlichen Vereinigungen zum Einsatz von Biosimilars.

Vor dem Hintergrund der bereits heute implementierten Instrumente zur Kostendämpfung sollte auf eine Dreifachregulierung verzichtet werden.

## 8. Fazit

Wie der § 35 Abs. 5 Satz 2 SGB V feststellt, sollen Festbeträge „einen wirksamen Preiswettbewerb“ auslösen. Durch die Auslobung des Festbetrages zu dem jetzt anvisierten frühen Zeitpunkt und bevor die Biosimilars für alle Wirkstoffe der angedachten FB-Gruppe TNF- $\alpha$ -Inhibitoren überhaupt im Markt sind, wird die Marktentwicklung gehemmt und ein wirksamer Preiskampf wird gerade nicht ausgelöst.

Die Möglichkeit, dass sich der Wettbewerb bei den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren noch etablieren kann, ist faktisch nicht mehr gegeben, da sich die Preise möglicher neuer Biosimilars auf dem Niveau des zukünftig definierten Festbetrags festsetzen werden. Ein beliebiges Unterbieten des Festbetragsniveaus seitens der Biosimilar-Anbieter ist vor dem Hintergrund der oben erwähnten Mehrfachrabattierungen bei parallel sehr hohem Investitionsaufwand ökonomisch nicht mehr möglich.

Durch weitere zukünftige Patentabläufe von hochpreisigen Biopharmazeutika wird viel Dynamik im biosimilaren Markt erwartet. Allerdings muss den Biosimilars die Chance eingeräumt werden, sich durch einen Preisvorteil am Markt etablieren zu können. Durch die Festsetzung von Festbeträgen in der frühen Phase des Wettbewerbes, wird dieser Vorteil genommen.

Die Zulassung von Biosimilars ist kosten- und zeitintensiv. Biosimilars treten in Konkurrenz zum Originalprodukt durch einen intensiven Preiswettbewerb. Ein Jumbogruppe für biologische Produkte determiniert jedoch die Preise unterschiedlicher Wirkstoffe und macht eine planbare Preiskalkulation unmöglich. Unter diesen Rahmenbedingungen ist abzusehen, dass sich die Entwicklung für Biosimilars wirtschaftlich nicht mehr lohnen wird und für noch patentierte biologische Produkte keine Biosimilars entwickelt werden. Die vorgesehene Bildung einer Containergruppe TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wäre daher ein fatales Signal für die Anbieter von Biosimilars.

Es bedarf eines regulativen, politischen Umfelds, welches den hohen Investitionskosten und -risiken von Unternehmen für Biosimilars Rechnung trägt und diesen eine faire Chance im Wettbewerb einräumt. Entsprechend empfohlen auch Prof. Dr. Gerd Glaeske, Prof. Dr. Wolf Dieter Ludwig und Prof. Dr. Eberhard Wille et. Al. in dem vom BMG in Auftrag gegebenen Gutachten „*Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie 2010*“ bei ihren Ausführungen zu Biosimilars, auf die Eingruppierung von Biosimilars in FB-Gruppen zu verzichten, solange kein robuster Wettbewerb zustande gekommen ist.

Auch wenn Pro Generika die FB-Gruppe Etanercept für suboptimal betrachtet, ist ein Festbetrag der Stufe 1 für diese wirkstoffsinguläre Festbetragsgruppe weit weniger strategiefähig als eine Jumbogruppe TNF- $\alpha$ -Inhibitoren. Insofern ist für Etanercept die Festbetragsgruppe der Stufe 1 beizubehalten.

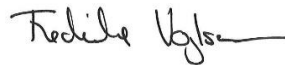
## 9. Mündliche Anhörung

Wir plädieren wegen der umfangreichen Problematik der Vergleichsgrößenbildung bzw. der FB-Gruppenbildung der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren für eine mündliche Anhörung. Dabei sollte sich die Möglichkeit zur mündlichen Anhörung nicht nur auf die Firmen beschränken, die TNF- $\alpha$ -Inhibitoren anbieten. Es sollte allen Firmen, die eine Stellungnahme abgegeben haben und die biologische Arzneimittel anbieten bzw. die Ausbietung von Biosimilars planen, die Möglichkeit zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung gegeben werden.

— Mit freundlichen Grüßen



Bork Bretthauer  
Geschäftsführer



Frederike Voglsamer  
Managerin Market Access

— Anlagen