



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch
von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln

(Stand: 18.02.2020)

Berlin, 19.03.2020

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

1. Grundlegende Bewertung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) verweist einleitend auf die gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der AkdÄ zum Gesetzentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 4. April 2019¹.

Das GSAV sieht vor, dass 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 [Biosimilars] im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit gibt. Zur Umsetzung dieses gesetzlichen Auftrags legt der G-BA den Entwurf eines neuen § 40a im Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor.

Die AkdÄ stimmt den Ausführungen des Gesetzgebers zum GSAV zu, dass Biosimilars einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Patienten mit Biologika und zur Kostenreduktion in unserem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem leisten können. Die Entscheidung zum Einsatz eines Biosimilars sollte aber ausschließlich vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren und Merkmale des Arzneimittels getroffen werden.

Daher ist es essenziell, dass die Regelungen im neuen § 40a der AM-RL die ärztliche Therapiefreiheit nicht einschränkt und einen ausreichenden Spielraum für evidenzbasierte, zweckmäßige Therapie- und Verordnungsentscheidungen des Arztes freilässt. Nur so kann sichergestellt werden, dass patientenindividuelle Faktoren und Risiken, aber auch Ko-Medikation und Ko-Morbidität adäquat berücksichtigt werden können.

2. Vorbemerkung

Die AkdÄ äußert sich in ihrer Stellungnahme zu allen Punkten in Bezug auf die Änderung der AM-RL. Im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG werden in dieser Stellungnahme aus Gründen der Übersichtlichkeit als Biosimilars bezeichnet. Vorgeschlagene Änderungen bzw. Ergänzungen sind in roter Schrift gekennzeichnet.

¹ Bundesärztekammer (BÄK), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Gesetzentwurf der Bundesregierung eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (BT-Drs. 19/8753). Berlin, 04.04.2019. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20190404.pdf>

3. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Einführend weist die AkdÄ auf die sprachlich schwer verständliche Definition eines Biosimilars hin, die im § 84 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 mit dem GSAV eingeführt wurde und damit als Legaldefinition des Begriffs „Biosimilar“ in Deutschland gilt: „[...] im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG [...]“.

Biosimilars sind biologische Arzneimittel, die heute häufig nicht korrekt definiert werden. Daher ist dieser lange und schwer verständliche Begriff nicht zweckmäßig und sowohl für Angehörige der Heilberufe als auch Patienten eher verwirrend als hilfreich.

Die AkdÄ bittet daher nach der Angabe „im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG“ in Klammern den Begriff „Biosimilars“ zu ergänzen, um die Verständlichkeit und Übersichtlichkeit der Hinweise zu verbessern.

Bei der Behandlung mit Biosimilars müssen zwei klinische Situationen unterschieden werden: Die erstmalige Therapie mit diesem biologischen Wirkstoff – d. h. der Behandlungsbeginn mit einem Biosimilar – und die Umstellung eines bereits mit dem biologischen Referenzarzneimittel behandelten Patienten auf ein Biosimilar. Bei der Umstellung ist zwischen einer ärztlich veranlassten Transition („Switch“, „Switching“) und einer automatischen Substitution ohne Wissen und Zustimmung des behandelnden Arztes zu differenzieren.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss wird darauf hingewiesen, dass der Begriff „Austauschbarkeit“ aus Sicht des G-BA durch den Austausch auf Apothekenebene nach § 129 Absatz 1 SGB V geprägt sei und deswegen durch die hinsichtlich der Vorgaben zur ärztlichen Verordnung zutreffende Bezeichnung der „Umstellung“ ersetzt werde. Die AkdÄ weist diesbezüglich darauf hin, dass die Austauschbarkeit von Arzneimitteln, so wie sie wissenschaftlich und regulatorisch definiert ist, nicht die Aspekte der praktischen Umsetzung vorgibt, sondern lediglich die therapeutische Äquivalenz von Arzneimitteln identifiziert^{2, 3, 4}. Eine Vermischung von Begrifflichkeiten bzw. eine Neuprägung des Begriffs Austauschbarkeit sollte auf jeden Fall vermieden werden. Dies ist insbesondere deswegen relevant, weil die Mehrzahl wissenschaftlicher Publikationen zu Biologika und Biosimilars in englischer Sprache erscheinen und den Begriff „Interchangeability“ für die Austauschbarkeit von Arzneimitteln nutzen. Eine davon abweichende, neue deutsche Interpretation der Austauschbarkeit ist daher zu vermeiden, um keine Verwirrung zu stiften bzw. keine Verständnisprobleme zu induzieren.

² Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M: Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017; 31 (2): 83-91.

³ McKinnon RA, Cook M, Liauw W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, Prins JB: Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs* 2018; 32 (1): 27-52.

⁴ Trifirò G, Marciàno I, Ingrassiotta Y: Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18 (3): 309-315.

4. Stellungnahme im Einzelnen

Zu II: Neuer § 40a Hinweise für die ärztliche Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V

Zu Absatz 1

A) Beabsichtigte Neuregelung

Position A	Position B1+B2
Bei der Erstverordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt einer wirtschaftlichen Verordnung insbesondere dadurch entsprechen, dass die Patientinnen und Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel eingestellt werden. Patientinnen und Patienten können aus nicht medizinischen Gründen einmalig umgestellt werden; dies gilt nur für die Umstellung des Original-/Referenzarzneimittels auf eines seiner im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG. Ein medizinisch erforderlicher Wechsel unter biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln mit identischer Wirkstoffbezeichnung ist generell möglich.	Bei der Verordnung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt einer wirtschaftlichen Verordnung insbesondere dadurch entsprechen, dass die Patientinnen und Patienten auf ein preisgünstiges Arzneimittel eingestellt werden. Patientinnen und Patienten sollen außerdem nach Maßgabe einer wirtschaftlichen Verordnungsweise umgestellt werden; dies gilt sowohl für die Umstellung des Original-/Referenzarzneimittels auf eines seiner im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG als auch umgekehrt.

B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ spricht sich für Position B1+B2 aus.

In Position A ist zwar eine Einstellung von Patienten auf Biosimilars bei der Erstverordnung ohne besondere Bedingungen vorgesehen. Eine Umstellung aus nicht medizinischen Gründen darf aber demnach lediglich einmalig erfolgen. Dies soll zudem nur für die Umstellung vom Referenzarzneimittel auf eines seiner Biosimilars, aber nicht umgekehrt gelten. Zudem soll ein medizinisch erforderlicher Wechsel unter biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln mit identischer Wirkstoffbezeichnung generell möglich sein.

Eine lediglich einmalig zulässige Umstellung würde den Sinn und Zweck von Hinweisen zur wirtschaftlichen Verordnung von Biologika durch Ärzte völlig konterkarieren. Die Wirtschaftlichkeit wird im selben § 40a Absatz 2 – anscheinend einstimmig – im Sinne der Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten (sog. Rabattverträge) definiert. Da solche Vereinbarungen (Rabattverträge) nur für einen vorbestimmten Zeitraum beschlossen werden und sich

entsprechend ändern können, würde eine derartige Regelung einer wirtschaftlichen Verordnung zuwiderlaufen.

Aus diesen Gründen muss aus Sicht der AkdÄ auch eine (Rück-)Umstellung zulässig sein, einerseits falls sich die Therapiekosten ändern, andererseits falls sich medizinische Gründe dafür im Laufe der Behandlung ergeben. Eine mehrfache (Rück-)Umstellung – also der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar – soll aber laut der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA „*nur wenig untersucht worden [sein] und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen weiterhin. Daher sollten derartige Therapiewechsel in Registern überwacht werden.*“ Als Quelle dafür wird eine Arbeit zitiert, deren Erstellung von einem unbeschränkten Forschungsstipendium des pharmazeutischen Unternehmers Amgen finanziert wurde, und deren Autoren zahlreiche Interessenkonflikte aufgrund finanzieller Beziehungen zu pharmazeutischen Unternehmen aufweisen.⁵ Zudem wurde diese Arbeit im Februar 2018 veröffentlicht. Die systematische Literaturrecherche dazu erfolgte allerdings bereits im Dezember 2016 und somit zu einem Zeitpunkt, als noch keine Evidenz für einen mehrfachen „Switch“ vorlag.

Der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar wurde zwischenzeitlich durchaus untersucht. Studien haben diesbezüglich keine Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit inkl. Immunogenität erbracht^{6, 7, 8, 9, 10}. Daher sollten auch hier keine wissenschaftlich unbegründeten Zweifel bzw. Bedenken verbreitet werden, die insbesondere Patienten verunsichern und das Arzt-Patient-Vertrauen untergraben. Zudem ist zu berücksichtigen, dass selbst Patienten, die jahrelang mit „demselben“ Biologikum behandelt wurden, mit der Applikation einer anderen Charge desselben Arzneimittels eine Umstellung auf „im Wesentlichen gleiche Biologika“ erlebt haben. Dies ist der chargenspezifischen, inhärenten Mikrovariabilität biologischer Herstellungsprozesse geschuldet^{11, 12}.

Der Produktionsprozess biologischer Arzneimittel basiert auf DNA-Technologie und Hybridomatechniken. Daher können Änderungen des Herstellungsprozesses, z. B. produzierende Zelllinie, Kulturmedium oder Kulturbedingungen zu Arzneimittelmolekülen führen,

⁵ Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, Breedveld FC; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases: Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (2): 165-174.

⁶ Gerdes S, Taçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzl J, Wuerth G, Afonso M, Woehling H. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 (3): 420-427.

⁷ Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF Jr, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, Jauch-Lembach J, Balfour A, Leonardi CL. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018; 179 (3): 623-631.

⁸ Macaluso FS, Fries W, Viola A, Centritto A, Cappello M, Giuffrida E, Privitera AC, Piccillo G, Magnano A, Vinci E, Vassallo R, Trovatiello A, Belluardo N, Giangreco E, Camilleri S, Garufi S, Bertolami C, Ventimiglia M, Renna S, Orlando R, Rizzuto G, Orlando A. The SPOSIB SB2 Sicilian Cohort: Safety and Effectiveness of Infliximab Biosimilar SB2 in Inflammatory Bowel Diseases, Including Multiple Switches. *Inflamm Bowel Dis* 2020; pii: iza036.

⁹ Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, Jin B, Cronenberg C, Vázquez-Abad MD. Extension Study of PF-05280586, a Potential Rituximab Biosimilar, Versus Rituximab in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70 (11): 1598-1606.

¹⁰ Genovese MC, Glover J, Greenwald M, Porawska W, El Khouri EC, Dokoupilova E, Vargas JI, Stanislavchuk M, Kellner H, Baranova E, Matsunaga N, Alten R. FKB327, an adalimumab biosimilar, versus the reference product: results of a randomized, Phase III, double-blind study, and its open-label extension. *Arthritis Res Ther* 2019; 21 (1): 281.

¹¹ European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC). Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf (letzter Zugriff: 1. März 2020). London, 27. April 2017.

¹² Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft "Biosimilars". Stand: Juli 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/index.html>. Berlin, Stand: Juli 2017.

die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen, in den Nukleinsäurevarianten und auch in der Glykosylierung aufweisen¹². Die Qualität von Biologika, einschließlich Biosimilars, kann sich dementsprechend nach der Erstzulassung ändern. Dass solche Produktänderungen keine nachteiligen Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder Sicherheit einschließlich der Immunogenität des Arzneimittels haben, muss daher überprüft und im Europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report, EPAR) dokumentiert werden. Auf der Grundlage dieser Dokumentation stellten Vezer et al. 2016 fest, dass für 29 monoklonale Antikörper mit öffentlich zugänglichem EPAR 404 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) genehmigten Herstellungsänderungen vorlagen (z. B. 23 bei Rituximab, 28 bei Adalimumab, 50 bei Infliximab). Bei 32 dieser Änderungen handelte es sich um gravierende Eingriffe, wie z. B. Wechsel der Zelllinie für die Produktion. Im Durchschnitt erfolgten 1,8 Änderungen des Produktionsprozesses pro Jahr und Biologikum¹³. Über diese Änderungen werden weder Ärzte noch Patienten explizit informiert. Sie können aber als eine Art „Umstellung“ betrachtet werden und ergeben damit zusätzliche Evidenz dafür, dass auch mehrfache Umstellungen i. d. R. unproblematisch ablaufen.

Weiterhin wird in der Position A ausgeführt, dass in „Real-Life“-Studien sich gezeigt hätte, dass bis zu 30 % der Betroffenen nach dem Therapiewechsel die Behandlung mit dem Biosimilar abbrechen und dieser unerwartet hohe Anteil an Therapieabbrüchen vor allem dem sogenannten „Nocebo-Effekt“ zugeschrieben werde. Um die Therapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden sollten daher mehrfache Therapiewechsel nur aus medizinischer Notwendigkeit durchgeführt werden.

Tatsächlich werden in vielen klinischen Studien sog. Nocebo-Effekte durch die Umstellung der Therapie von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar berichtet^{14, 15, 16}. Sie treten in offenen Studien häufiger als in doppelblinden Studien auf und führen zu frühzeitigen Therapieabbrüchen aufgrund von häufig nicht objektivierbarem Wirkverlust oder Nebenwirkungen¹¹. In der hier zitierten Publikation von Kravvariti et al. 2018 werden die Therapieabbruchraten aus 13 „Real-Life“-Studien zu Etanercept bzw. Infliximab bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen berichtet. Die Therapieabbruchraten variierten dabei zwischen 3 % und 30 % (im Median 17 %). Lediglich drei dieser Studien hatten eine größere Anzahl von Patienten (1623, 1242 bzw. 802) eingeschlossen, in sieben der Studien wurden jeweils weniger als 50 Patienten untersucht, meistens an jeweils einem einzigen Zentrum¹⁷. Die Studie mit der höchsten Therapieabbruchrate von 30 % schloss 23

¹¹ European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC): Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf (letzter Zugriff: 1. März 2020). London, 27. April 2017.

¹² Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft „Biosimilars“. Stand: Juli 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/index.html>. Berlin, Stand: Juli 2017.

¹³ Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, Zrubka Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (5): 829-34.

¹⁴ Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The biosimilar nocebo effects? A systematic review of double blinded versus open-label studies. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24 (10): 952-959.

¹⁵ Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, Janknegt R, Peeters R, Landewé RBM, Winkens B, van Bodegraven AA. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74 (5): 655-661.

¹⁶ Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL, de Jong AJL, van der Laan WH, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 (1): 60-68.

¹⁷ Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, Sfrikakis PP. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14 (12): 727-740.

Patienten ein und wurde lediglich als ein Leserbrief zu einer anderen Switch-Studie veröffentlicht, sodass nur sehr wenig Informationen bekannt sind, beispielsweise zu den Patientencharakteristika bzw. zur Messung der Krankheitsaktivität¹⁸.

Nocebo-Effekte umfassen negative Reaktionen auf pharmakologisch inerte Interventionen im Forschungssetting und negative Effekte bei aktiven Behandlungen in der klinischen Forschung oder in der Praxis. Dazu werden u. a. neue oder sich verschlechternde Symptome und Nebenwirkungen gezählt, die nicht auf die pharmakologische Wirkung der Behandlung selbst zurückzuführen sind, sondern auf der Basis von Wissen und Erwartungen des Patienten und des behandelnden Arztes über die schädlichen Auswirkungen einer Therapie entstehen. Zahlreiche persönliche, psychosoziale, neurobiologische und kontextuelle / umweltbezogene Faktoren tragen zur Entstehung von Nocebo-Effekten bei, die Lebensqualität und Therapieadhärenz beeinträchtigen können.

Die Akzeptanz von Biosimilars bei den Patienten wird sich nicht einfach durch die Implementierung von einer einmaligen Möglichkeit zur Umstellung erreichen lassen. Diese Einschränkung könnte sogar von Patienten als ein negatives Signal wahrgenommen werden und selbst Nocebo-Effekte induzieren. Damit Nocebo-Effekten wirksam vorgebeugt werden kann, müssen Wissensdefizite sowie falsche Wahrnehmung von Patienten und medizinischem Fachpersonal in Bezug auf Biosimilars identifiziert und aktiv durch unabhängige, transparente Informationen ausgeräumt werden. Zudem empfiehlt sich bei Einstellung/Umstellung auf Biosimilars die Anwendung von Nocebo-reduzierenden Strategien, um negative Erwartungen zu vermeiden, einschließlich der Bereitstellung unabhängiger, patientenverständlicher Informationen über das Nutzen-Risiko-Profil von Biosimilars^{19, 20}. Solche negativen Effekte können schlussendlich nur durch ausführliche Information und Beratung durch den behandelnden Arzt begrenzt bzw. vermieden werden²⁰.

Weiterhin wird in der Position A darauf hingewiesen, dass sich die einzelnen Arzneimittel hinsichtlich der Injektionsvolumina, der Handhabung und der Packungsausstattung unterscheiden können und deswegen zu befürchten sei, dass mehrfache Therapiewechsel auch aus diesen Gründen Anwendungsfehler und Nicht-Adhärenz begünstigen könnten.

Auf die Probleme der unterschiedlichen Handhabung der einzelnen Arzneimittel, die von den Patienten selbstständig subkutan appliziert werden, hat die AkdÄ mehrfach hingewiesen²¹. Die Applikation solcher Arzneimittel erfolgt mit einem Applikationssystem (Device), das sich deutlich von Produkt zu Produkt unterscheidet. Damit weisen Referenzarzneimittel und die jeweiligen Biosimilars eine teilweise vollkommen andere Handhabung des Applikationssystems bei der Selbstapplikation auf. Die Handhabung kann dem Patienten im Rahmen der ärztlichen Beratung durch den Arzt anhand von Demogeräten demonstriert

¹⁸ Gentileschi S, Barreca C, Bellisai F, Biasi G, Brizi MG, De Stefano R, Fabbro M, Fioravanti A, Frati E, Selvi E, Vitale A, Cantarini L, Frediani B, Galeazzi M. Switch from infliximab to infliximab biosimilar: efficacy and safety in a cohort of patients with different rheumatic diseases Response to: Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. Expert Opin Biol Ther 2015; 15: 1677-1683. Expert Opin Biol Ther 2016; 16 (10): 1311-1312.

¹⁹ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ): Biosimilars – was sind das für Arzneimittel? <https://www.patienten-information.de/kurzinformationen/biosimilars>. Berlin, Stand: Juli 2019.

²⁰ Colloca L, Panaccione R, Murphy TK. The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy. Front Pharmacol 2019; 10: 1372.

²¹ Bundesärztekammer (BÄK), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Gesetzentwurf der Bundesregierung eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (BT-Drs. 19/8753). Berlin, 04.04.2019. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20190404.pdf>

und erklärt werden. Deswegen ist dies kein schlüssiges Argument gegen eine mehrfache Umstellung. Weiterhin ist es nicht nachvollziehbar, was genau unter „Packungsausstattung“ referenziert bzw. verstanden wird und inwiefern dies für die Selbstapplikation relevant ist. Dass alles, das für eine Applikation mit einem Applikationssystem erforderlich ist, Bestandteil der Primär- bzw. Sekundärverpackung des jeweiligen Fertigarzneimittels ist, wird bei der zentralisierten Zulassung sichergestellt. Daher ist auch dies kein schlüssiges Argument gegen eine mehrfache Umstellung.

Dass unterschiedliche Injektionsvolumina tatsächlich klinisch relevante Unterschiede bedingen können, ist aus Sicht der AkdÄ unplausibel. Schließlich werden im Rahmen der klinischen Prüfungen, die für die Zulassung von Biosimilars erforderlich sind, die jeweiligen Fertigarzneimittel – Biosimilar sowie Referenzarzneimittel – im direkten Vergleich zueinander evaluiert und zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ schließt sich der Position B1+B2 an. Position A wird abgelehnt.

Zu Absatz 2

A) Beabsichtigte Neuregelung

Als preisgünstige biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Absatzes 1 gelten vorrangig solche Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht.

B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ weist darauf hin, dass Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 SGB V (sog. Rabattverträge) nur für einen vorbestimmten Zeitraum beschlossen werden und sich entsprechend ändern können. Dies würde dazu führen, dass Patienten immer wieder umgestellt werden müssen, um die Wirtschaftlichkeit der Verordnung zu gewährleisten. Dies wird zwar als medizinisch unbedenklich angenommen, allerdings werden solche multiplen Umstellungen einen enormen zeitlichen Aufwand für die Ärzte bedeuten. Im Gegensatz zur Umstellung bei Generika muss bei Referenzarzneimitteln und Biosimilars der Patient ausführlich informiert und beraten werden. Zudem muss die Handhabung der jeweiligen Applikationsvorrichtung demonstriert und ggf. mit dem Patienten geübt werden.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Keiner.

Zu Absatz 3

A) Beabsichtigte Neuregelung

Position A	Position B1+B2
Voraussetzung für eine Umstellung	Voraussetzung für Umstellungen
nach Absatz 1 Satz 2 ist, dass das verordnete biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel über eine Zulassung für die Indikation verfügt, für die es eingesetzt werden soll. Entsprechendes gilt für die Einstellung auf ein biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel. Der Voraussetzung nach Satz 1 entspricht die Verordnungsfähigkeit eines zugelassenen Arzneimittels in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten nach Maßgabe der Regelungen in Anlage VI Teil A dieser Richtlinie.	
Die Ärztin oder der Arzt sollen die Patientin oder den Patienten über die Gründe der Umstellung informieren. Bei Wirkstoffen, die von Patientinnen und Patienten allein appliziert werden, soll die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels von der Ärztin oder vom Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal demonstriert werden.	

B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ spricht sich für Position A aus und schlägt folgende Ergänzung vor: nach dem Wort „Fachpersonal“ sollten folgende Worte eingefügt werden: „oder vom pharmazeutischen Fachpersonal bei der Abgabe des Arzneimittels in der Apotheke im Rahmen der pharmazeutischen Beratung“.

Dass Patienten bei einer Umstellung genau informiert und beraten werden, ist essenziell, um Nocebo-Effekten vorzubeugen. Zudem kann durch eine partizipative Entscheidungsfindung die Therapieadhärenz gefördert werden. Auch wenn die Hinweise im § 40a AM-RL für die ärztlich initiierte und betreute Umstellung der Patienten auf Biosimilars vorgesehen sind, sollte bereits hier auch das pharmazeutische Personal einbezogen werden, um Synergieeffekte zu nutzen und Patienten auf die geplante automatische Substitution vorzubereiten sowie Apotheker bereits jetzt in die Praxis der Umstellung miteinzubeziehen.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ schließt sich der Position A unter folgender Ergänzung an: nach dem Wort „Fachpersonal“ sollten folgende Worte eingefügt werden: „oder vom pharmazeutischen Fachpersonal bei der Abgabe des Arzneimittels in der Apotheke im Rahmen der pharmazeutischen Beratung“. Position B1+B2 wird abgelehnt.

Zu Absatz 4

A) Beabsichtigte Neuregelung

Position A	Position B1+B2
Bei Patientinnen und Patienten mit Erstverordnung auf ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel (im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG) darf eine einmalige Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen auf ein anderes, im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen ist, erst erfolgen, wenn Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt.	Die Absätze 1 bis 3 gelten auch für die Umstellung von im Wesentlichen gleichem biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln untereinander, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind.

B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ spricht sich für Position B1+B2 aus.

In Position A wird die Forderung aufgestellt, dass bei Patienten mit einer erstmaligen Verordnung für ein Biosimilar eine einmalige Umstellung aus nicht medizinischen Gründen auf ein anderes Biosimilar, das auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen ist, erst dann erfolgen darf, wenn Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt. Als Evidenz dafür wird in den Tragenden Gründen u. a. angebracht, dass laut EMA ein Biosimilar ein günstigeres Sicherheitsprofil als sein Referenzarzneimittel aufweisen könne. Als Beispiel dafür wird die Zulassungsstudie für das Etanercept-Biosimilar Benepali® zitiert, in der nach 24 bzw. 52 Wochen unter dem Biosimilar etwa achtmal weniger Injektionsreaktionen als das Etanercept-Referenzarzneimittel Enbrel® aufgetreten seien^{22, 23}.

In die Studie wurden 596 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis eingeschlossen. Davon trat bis Woche 24 bei einem Patienten (0,3 %) unter Benepali® vs. 17 Patienten (5,7 %) unter Enbrel® mindestens eine Injektionsreaktion auf. Bis Woche 52 wurde zudem bei zwei Patienten (0,7 %) unter Benepali® und bei keinem weiteren Patienten unter Enbrel® mindestens eine Injektionsreaktion berichtet. Keine Infusionsreaktion war schwerwiegend, allerdings brachen unter Enbrel® mehr Patienten die Therapie deswegen ab (1,3 % vs. 0,3 %)²⁴. Im Vergleich dazu traten Injektionsreaktionen bei 4,9 % der Patienten unter Erelzi® (der zweite Biosimilar zu Etanercept) vs. 14,2 % unter Enbrel® bei

²² Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaite A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasienė R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (12): 2093-2101

²³ Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Baranauskaite A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasienė R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 51-57

²⁴ European Medicines Agency (EMA). Benepali® - Etanercept. Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/benepali-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 9. März 2020). London, 17. November 2015.

Patienten mit Plaque-Psoriasis auf. Keine Infusionsreaktion war schwerwiegend oder führte zu einem vorzeitigen Therapieabbruch²⁵. Zu beachten ist zudem, dass unter dem HGLT-Term* „Infusionsreaktionen“ einige verschiedene Reaktionen einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen und Schwellung zusammengefasst werden.

Die Immunogenität ist ein wichtiger Sicherheitsaspekt bei biologischen – daher auch bei biosimilaren – Arzneimitteln aufgrund ihrer Größe und molekularen Komplexität. Sie wird jedoch durch Faktoren des Patienten (z. B. individuelle Immunantwort, Immunsuppression, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Alter, Begleittherapie), der Erkrankung (z. B. Krankheitsstadium) und des Arzneimittels (z. B. galenische Formulierung, Applikationsweg, Dosis) beeinflusst. So treten Injektionsreaktionen häufig bei der Verabreichung von Etanercept auf; die Inzidenz ist allerdings u. a. abhängig von der Indikation: Für Enbrel® wurden solche Reaktionen bei etwa 30 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei 13,6 % der Patienten mit Plaque-Psoriasis beschrieben²⁶.

Zudem ist die Immunogenität bzw. das Auftreten von Infusionsreaktionen nur ein Aspekt des Sicherheitsprofils von Biologika. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Etanercept sind – neben Injektionsreaktionen – Infektionen wie u. a. der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion. Schwerwiegende Infektionen wie Abszesse, Erysipel, Cholezystitis, Endokarditis, Gastroenteritis, Hepatitis B, Herpes zoster, Osteomyelitis, Peritonitis, Pneumonie und Pyelonephritis können unter der Behandlung mit Etanercept auftreten. Die Inzidenz der Infektionen war in den Zulassungsstudien unter Benepali® bzw. Erelzi® im Vergleich zu Enbrel® vergleichbar, genauso wie die Inzidenz der schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie der Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen^{26, 27}.

Damit liegt zwar keine direkt vergleichende Evidenz dazu vor, wie sich die Sicherheitsprofile zweier Biosimilars zueinander verhalten, allerdings ist eine gute Evidenzbasis durch die Zulassungsstudien verfügbar, die es erlaubt, die Biosimilars über den „Brückenkompator“ Referenzarzneimittel indirekt zu vergleichen. Das Sicherheitsprofil eines Biosimilars anhand der „reinen“ Inzidenz einer bestimmten Nebenwirkung als besser zu beurteilen, ist wissenschaftlich nicht korrekt und deshalb weder sachgerecht noch zulässig. Die AkdÄ widerspricht deshalb entschieden der Aussage, es gäbe Biosimilars mit einem besseren Sicherheitsprofil als das Referenzarzneimittel und Biosimilars mit einem Sicherheitsprofil, das demjenigen des Referenzarzneimittels entspricht. Während der Zulassung von Biosimilars wird eindeutig belegt, dass zwischen einem Biosimilar und seinem Referenzarzneimittel keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich Sicherheit und Immunogenität bestehen.

²⁵ European Medicines Agency (EMA). Erelzi® - Etanercept. Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/erelzi-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 21. April 2017). London, 17. November 2015.

²⁶ Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation "Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen". https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/011927_freigabe.pdf. Stand: November 2019.

²⁷ Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranaskaite A, Tseluyko V, Zhdan VM, Stasiuk B, Milasienė R, Barrera Rodriguez AA, Cheong SY, Ghil J. 52-week results of the phase 3 randomized study comparing SB4 with reference etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (12): 2093-2101.

* High Level Group Term, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Hierarchie zur Gruppierung von Reaktionen, die basierend auf Anatomie, Pathologie, Physiologie, Ätiologie oder Funktion verbunden sind, dient der Erfassung von Nebenwirkungen in der Pharmakovigilanz.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ schließt sich der Position B1+B2 an. Position A wird abgelehnt.

Zu Absatz 5

A) Beabsichtigte Neuregelung

Position A	Position B1+B2
Die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt kann unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung absehen. Aspekte, die abhängig von der konkreten Patientensituation gegen eine Umstellung sprechen können, sind unter anderem: • unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), • unterschiedliche Applikationswege (z. B. oral, parenteral), • unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik), • unterschiedliche Darreichungsformen oder Behältnisse bzw. Applikationshilfen, • unterschiedliche Anwendungsmodalitäten (Eigenanwendung durch Patienten oder Angehörige vs. ärztliche Anwendung oder keine gleichwertige Erreichbarkeit der Dosierung mit den zur Verfügung stehenden Wirkstärken) der Arzneimittel sowie • in der Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, • Unverträglichkeiten oder Allergien sowie • eine instabile Therapiesituation der Patientin oder des Patienten.	Die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt kann aus medizinischen und therapeutischen Gründen unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung absehen.

B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ spricht sich für Position B1+B2 aus.

Es ist zu begrüßen, dass der behandelnde Arzt unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte von einer Umstellung auf ein preisgünstiges Arzneimittel absehen kann.

In den Tragenden Gründen zu Position A werden beispielhaft Aspekte aufgeführt, die gegen eine Umstellung sprechen können. Die Aspekte der unterschiedlichen Applikations-

orte (z. B. systemisch, topisch), der unterschiedlichen Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und der unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) werden allerdings lediglich ergänzend aufgeführt.

Diese Aspekte sind für Biosimilars aufgrund ihrer Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG nicht zutreffend, da die Dosierung, der Darreichungsweg und die Applikationsform von Biosimilar und Referenzarzneimittel identisch sein müssen. Deshalb ist die Aufnahme dieser Aspekte in den § 40a der AM-RL weder erforderlich noch zweckmäßig und damit entbehrlich. Auch die Begründung, dass damit möglichen zukünftigen Entwicklungen Rechnung getragen werden soll, ist aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar.

Bezüglich der Tragenden Gründen zu Position B1+B2 weist die AkdÄ darauf hin, dass Nebenwirkungen in der Vergangenheit nur dann als medizinischer Aspekt angesehen werden können, der gegen eine Umstellung auf ein bestimmtes, preisgünstiges Biosimilar spricht, wenn sie in der Vergangenheit unter diesem Biosimilar aufgetreten sind.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ schließt sich der Position B1+B2 an. Position A wird abgelehnt.

Zu Absatz 6

A) Beabsichtigte Neuregelung

Position A+B1	Position B2
In Anlage VIIa zu dieser Richtlinie sind biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel als Referenzarzneimittel sowie hierzu im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG aufgeführt, sofern mindestens ein Biosimilar bzw. mehr als ein Originalarzneimittel am Markt verfügbar ist. Die Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel nach Absatz 1 bis 5 bleiben hiervon unberührt.	

B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ spricht sich für Position A+B1 aus. Für die ärztliche Verordnung ist es unabdingbar, dass eine zuverlässige Information vorliegt, welche Biosimilars in Bezug auf welches Referenzarzneimittel zugelassen wurden und auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Nur so ist eine wirtschaftliche Verordnung überhaupt möglich. Die Listung in Anlage VIIa sollte allerdings zweimal monatlich oder mindestens monatlich aktualisiert werden, da in Deutschland Markteintritte neuer Biosimilars zum 1. und zum 15. jeden Monats und damit 24 Mal jährlich möglich sind. Die Aktualisierungshäufigkeit muss gewährleisten, dass sich

für den Arzt keine Regressanforderungen seitens der gesetzlichen Krankenversicherung aufgrund nicht aktueller Leistung ergeben können. Denkbar wäre hier auch die Implementierung einer Kulanzfrist für den Arzt nach Markteintritt neuer Biosimilars, die sicherstellt, dass die ärztliche Verordnung auch bei nicht erfolgter bzw. nicht rechtzeitig erfolgter Aktualisierung der Listung als wirtschaftlich gilt.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ schließt sich der Position A+B1 an. Position B2 wird abgelehnt.

Zu III

A) Beabsichtigte Neuregelung

Position A+B1		Position B2						
Der Richtlinie wird die Anlage VIIa „Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“ wie folgt angefügt:								
Anlage VIIa Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V Übersicht von Wirkstoffen, die in Form von mindestens einem Biosimilar bzw. in mehr als einem Originalarzneimittel am Markt verfügbar sind. Die Zusammenstellung dient als Informationsgrundlage und hat keinen abschließenden Charakter. <table><tr><td>Wirkstoff</td><td>Original-/Referenzarzneimittel</td><td>im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG</td></tr><tr><td>[unbesetzt]</td><td>[unbesetzt]</td><td>[unbesetzt]</td></tr></table>		Wirkstoff	Original-/Referenzarzneimittel	im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG	[unbesetzt]	[unbesetzt]	[unbesetzt]	
Wirkstoff	Original-/Referenzarzneimittel	im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG						
[unbesetzt]	[unbesetzt]	[unbesetzt]						

B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ spricht sich für Position A+B1 aus.

Die AkdÄ möchte ergänzend die Aufnahme des Begriffs „Biosimilars“ in die dritte Spalte der vorgesehenen Tabelle anregen:

Wirkstoff	Original-/Referenzarzneimittel	im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars)
-----------	--------------------------------	---

Der Begriff „Biosimilars“ hat sich bereits in der Ärzteschaft etabliert und ermöglicht eine schnelle kognitive Aufnahme der Tabelleninhalte.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ schließt sich der Position A+B1 unter Ergänzung des Begriffs „Biosimilars“ in der vorgesehenen Tabelle (Kopfzeile, dritte Spalte) an. Position B2 wird abgelehnt.

Zu IV

A) Beabsichtigte Neuregelung

Position A+B1	Position B2
Dem Verzeichnis der Anlagen zur Richtlinie wird die Angabe „Anlage VIIa“ sowie der Wortlaut „Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“ angefügt.	

B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ spricht sich für Position A+B1 aus.

Die AkdÄ möchte ergänzend die Aufnahme des Begriffs „Biosimilars“ ins Verzeichnis der Anlagen zur Richtlinie anregen:

„Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (Biosimilars) nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“

Der Begriff „Biosimilars“ hat sich bereits in der Ärzteschaft etabliert und ermöglicht eine schnelle kognitive Aufnahme der Inhalte.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ schließt sich der Position A+B1 an. Position B2 wird abgelehnt.