

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft zur  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40b  
(neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten  
biologischen Arzneimitteln durch Apotheken  
(Stand: 12.04.2022)**

Berlin, den 16. Mai 2022

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:  
Bundesärztekammer  
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

## 1. Grundlegende Bewertung des Gesetzesentwurfs

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) verweist einleitend auf die gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) und der AkdÄ zum Gesetzesentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 4. April 2019<sup>1</sup>. Weiterhin wird verwiesen auf die Stellungnahme der AkdÄ zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln vom 19.03.2020.<sup>2</sup>

Das GSAV sah 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 gibt 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. Zur Umsetzung dieses gesetzlichen Auftrags legt der G-BA den Entwurf eines neuen § 40b im Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor.

Biosimilars können einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Patienten mit Biologika und zur Kostenreduktion in unserem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem leisten. Die Entscheidung zum Einsatz eines Biosimilars sollte aus Sicht der AkdÄ aber weiterhin ausschließlich vom behandelnden Arzt getroffen werden und nicht im Rahmen einer automatischen Substitution erfolgen. Ein Austausch biologischer Arzneimittel in der Apotheke sollte nur unter genau vorgegebenen, eng gefassten Rahmenbedingungen möglich sein, die rechtlich so zu gestalten sind, dass die Patientenadhärenz und Therapietreue und damit der Behandlungserfolg nicht negativ beeinflusst werden. Ein wesentlicher Punkt beim Austausch biologischer Arzneimittel in der Apotheke muss die ausführliche Information und Beratung der Patienten sein, um negative Effekte wie z. B. Nocebo-Effekte zu begrenzen bzw. zu vermeiden.

Dem ist auch bei der aktuell vorgelegten Änderung der AM-RL Rechnung zu tragen. Die Regelungen im § 40b der AM-RL (neu) dürfen nicht ärztliche Verwaltungsentscheidungen in Frage stellen und müssen einen ausreichenden Spielraum für evidenzbasierte, zweckmäßige Therapie mit Biologika und Biosimilars gewähren. Nur so kann sichergestellt werden, dass patientenindividuelle Faktoren und Risiken, darunter auch Komedikation und Komorbidität, berücksichtigt werden können.

## 2. Vorbemerkung

Die AkdÄ äußert sich in ihrer Stellungnahme zur Änderung der AM-RL zu allen Aspekten. Im Wesentlichen gleiche, biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG werden in dieser Stellungnahme Biosimilars genannt. Unter dem Begriff „Biologika“ bzw. „biologische Arzneimittel“ sind Referenzarzneimittel sowie Biosimilars zusammengefasst.

Weiterhin wird darauf verwiesen, dass mit den in dieser Stellungnahme verwendeten Berufs-, Gruppen- und/oder Personenbezeichnungen stets auch die jeweils weibliche Form erfasst wird. Ausschließlich aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesen Fällen auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

---

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

<sup>2</sup>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.

### 3. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Es ist zu berücksichtigen, dass die vorgelegte Änderung der AM-RL einen weitgehenden Eingriff in die Behandlung mit Biologika darstellt, da sie eine automatische Substitution nach dem Vorbild der Generika implementiert. Dabei geht es nicht mehr um die einfache Umstellung von Patienten von Referenzarzneimitteln auf Biosimilars, um verfügbare Einsparungen für die solidarisch finanzierte gesetzliche Krankenversicherung (GKV) zu realisieren. Es wird vielmehr eine rechtliche Basis geschaffen, um auch mehrfache Umstellungen von einem Biosimilar auf ein anderes je nach Rabattverträgen nach § 130a SGB V zu ermöglichen.

Der G-BA weist in den „Tragenden Gründen“ zur vorgelegten Änderung der AM-RL darauf hin, dass der behandelnde Arzt insoweit auch in medizinisch begründeten Einzelfällen einer wirtschaftlichen Ordnungsweise unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte (z. B. Handhabung eines anderen Device) entsprechen kann. Aus Sicht des G-BA stellt allein das zahlenmäßige Ausmaß der mit einem „aut idem“-Kreuz ausgestellten Verordnungen in einem Therapiegebiet die Berechtigung zum Ausschluss der Substitution nicht per se in Frage. Gleichwohl merkt der G-BA an, dass die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V zwar nicht in seiner Regelungszuständigkeit liegt, der G-BA aber trotzdem grundsätzlich davon auszugehen hat, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben.<sup>3</sup>

Ob dies durch die GKV umgesetzt wird, ist fraglich. Die AkdÄ möchte daher die Vertragspartner für Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V auffordern, den Hinweisen des G-BA Rechnung zu tragen, und Ärzten die Ausgestaltung der Behandlung mit Biologika durch Ausschluss der Substitution weiterhin zu ermöglichen.

Die AkdÄ weist außerdem darauf hin, dass Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 SGB V (sog. Rabattverträge) nur für einen bestimmten 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 können solche multiplen Umstellungen die Adhärenz sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit negativ beeinflussen. Im Gegensatz zur Umstellung bei Generika muss bei Referenzarzneimitteln und Biosimilars der Patient ausführlich informiert und beraten werden. Zudem muss die Handhabung des jeweiligen Device bei der Applikation des Arzneimittels demonstriert und ggf. mit dem Patienten geübt werden.

---

<sup>3</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken. 12. April 2022.

#### 4. Stellungnahme im Einzelnen

##### Zu II: Neuer § 40b Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V

###### Zu Absatz 1

###### A) Beabsichtigte Neuregelung

(1) Die Apotheken sind bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel an Versicherte zur Abgabe eines wirkstoffgleichen, preisgünstigen Arzneimittels verpflichtet. Dabei haben die Apotheken ein Arzneimittel abzugeben, das mit dem verordneten in Wirkstärke und Packungsgröße identisch ist und die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform gemäß § 40 Absatz 1 i. V. m. § 129 Absatz 1a SGB V besitzt. Das abzugebende Arzneimittel muss

Position A	Position B1+B2
für ein gleiches Anwendungsgebiet	mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels

zugelassen sein. Die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Arzneimittels gilt nicht, soweit der behandelnde Arzt die Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen hat

Position A	Position B1+B2
.	oder ein Arzneimittel verordnet hat, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht.

###### B) Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich für Position B1+B2 für beide Fragestellungen des Absatzes 1 aus.

Mit dem neuen § 40b Absatz 1 soll klargestellt werden, dass auch für die Ersetzung wirkstoffgleicher biologischer Arzneimittel durch Apotheken Voraussetzung ist, dass das abzugebende Arzneimittel mit dem verordneten in Wirkstärke und Packungsgröße identisch ist sowie die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform gemäß § 40 Absatz 1 i. V. m. § 129 Absatz 1a SGB V besitzt. Weiterhin ist zu entscheiden, ob das verordnete und das abgegebene Arzneimittel für ein gleiches Anwendungsgebiet ODER das abgegebene Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen ist.

Der G-BA führt in den Tragenden Gründen aus, dass ein Biosimilar in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen sei, aber in Ausnahmefällen auch weniger Indikationen oder Anwendungsarten haben könne, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen in manchen EU-Ländern. Auch können Indikationen fehlen, da die erforderliche Dosisstärke nicht verfügbar sei (z. B. pädiatrische Indikationen).

Die AkdÄ weist darauf hin, dass dies grundsätzlich richtig ist. Allerdings war bis dato kaum ein Biosimilar in der EU zum Zeitpunkt seiner Zulassung für alle Indikationen des Referenzarzneimittels zugelassen. Auch zwischen einzelnen Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel bestehen z. T. erhebliche Unterschiede bezüglich der zugelassenen Indikationen<sup>4</sup>.

Aus wirtschaftlichen Gründen erfolgt die Markteinführung in der Regel zeitnah nach der Zulassung. Ein Biosimilar würde nach dem neuen § 40b sofort für die automatische Substitution zur Verfügung stehen, sobald es auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar ist. Dies würde bedeuten, dass Patienten, die seit Jahren ein Referenzarzneimittel bzw. ein Biosimilar erhalten, ein anderes Biosimilar bekommen könnten, bei dem die jeweilige Erkrankung des Patienten nicht einmal in der Gebrauchsinformation des Arzneimittels erwähnt ist. Es ist sicherlich nachvollziehbar, dass ein Patient mit z. B. rheumatoider Arthritis verunsichert wäre, wenn das Arzneimittel, das er in der Apotheke bekommt, z. B. nur bei chronischer lymphatischer Leukämie zugelassen ist (z. B. bei Rituximab-Biosimilars). Um etwaige Verunsicherung und die damit verbundenen Adhärenzprobleme und Nocebo-Effekte zu vermeiden, muss das Arzneimittel, das abgegeben wird, mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein.

Dabei geht es nicht um die Frage, ob ein Biosimilar zum Zeitpunkt der Abgabe/des Austausches in der Apotheke in der nicht zugelassenen Indikation wirksam oder sicher ist. Auch wenn die Arzneimittelsicherheit als gegeben anzunehmen ist, würde die Arzneimitteltherapiesicherheit kompromittiert werden, wenn Patienten biologische Arzneimittel erhalten, die nicht für ihre Erkrankung zugelassen sind.

Auch wenn das Verfahren zur Erweiterung der Anwendungsgebiete von Biosimilars formal arzneimittelrechtlich dem auch für Generika einschlägigen Verfahren entspricht, wie in den Tragenden Gründen ausgeführt wird, kann daraus nicht geschlussfolgert werden, dass es angemessen sei, in der Folge auch für Biosimilars die gesetzliche Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V anzuwenden. Biosimilars sind keine Generika, aus Gründen, die schon mehrfach von der AkdÄ ausgeführt worden sind.<sup>5</sup> Somit ist es aus Sicht der AkdÄ weder zweckmäßig noch zulässig Regelungen, die bei Generika Anwendung finden, auf Biosimilars zu übertragen, ohne ihre Folgen für die Arzneimitteltherapiesicherheit, die Therapietreue und das Patientenwohl gründlich zu hinterfragen.

Zudem würde die Annahme der Position B1+B2 lediglich eine zeitlich begrenzte Einschränkung der Substituierbarkeit bei den meisten Biologika/Biosimilars einführen. Wie der G-BA in den Tragenden Gründen ausführt, werden die initial aus patentrechtlichen Gründen nicht zugelassenen Indikationen des Referenzarzneimittels für die jeweiligen Biosimilars nachträglich erweitert, wenn der (Verwendungs-)Patentschutz ausgelaufen ist. Mit solchen nachträglichen Erweiterungen um zusätzliche Anwendungsgebiete würde das jeweilige Biosimilar automatisch austauschbar in allen Indikationen des Referenzarzneimittels werden. Gleichzeitig wäre die Gefahr für die bereits erwähnten Adhärenz- und Nocebo-Probleme, die bei Biologika/Biosimilars per se auftreten können, zumindest nicht erhöht.

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, einschließlich neuer oder sich verschlechternder Symptome und Nebenwirkungen, 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. Zahlrei-

<sup>4</sup>Dicheva-Radev S, Ludwig W-D: Biosimilars in der Onkologie – Einsatz in der Praxis. Compendium Biosimilars 2018; 3: 7-13.

<sup>5</sup>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2021): Leitfaden „Biosimilars“. Stand: Januar 2021.  
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/index.html>.

che persönliche, psychosoziale, neurobiologische und kontextuelle/umweltbezogene Faktoren tragen zur Entstehung von Nocebo-Effekten bei, die die Lebensqualität und die Therapieadhärenz beeinträchtigen können. In vielen klinischen Studien wurden sog. Nocebo-Effekte durch die Umstellung der Therapie mit einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar berichtet<sup>6 7 8 9</sup>. Sie treten in offenen Studien häufiger als in doppelblinden Studien auf und führen zu frühzeitigem Therapieabbrüchen aufgrund von häufig nicht objektivierbarem Wirkverlust oder Nebenwirkungen.

Aus Sicht der AkdÄ wäre Position B1+B2 eine gute Lösung, um die Akzeptanz von Biosimilars bei den Patienten zu verbessern und dabei das Risiko für Nocebo-Effekte nicht zu erhöhen.

Wenn der Arzt ein biologisches Arzneimittel verordnet hat, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse (= „Rabattpartner“ der Krankenkasse, rabattiertes Arzneimittel) besteht, sollte aus Sicht der AkdÄ ein Austausch in der Apotheke unterbleiben. Die AkdÄ stimmt hierzu der Position B1+B2 zu.

Mit einer Verordnung eines rabattierten Arzneimittels stellt der Arzt die Wirtschaftlichkeit seiner Verordnung sicher. Ein Austausch wäre in einem solchen Fall völlig zwecklos und würde lediglich die Patienten und ihre Therapietreue negativ beeinflussen. Von einem Austausch bei Verordnung eines rabattierten Arzneimittels könnte lediglich die abgebende Apotheke profitieren, die bei einem höheren Verkaufspreis eines Arzneimittels eine höhere Gewinnmarge (3 % des Einkaufspreises nach § 3 AMPreisV) erzielen würde. Dies darf nicht auf Kosten der Adhärenz und Arzneimitteltherapiesicherheit erfolgen und sollte daher explizit in der AM-RL geregelt werden.

### **C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die AkdÄ schließt sich der Position B1+B2 für beide Fragestellungen des Absatzes 1 an. Position A wird für beide Fragestellungen des Absatzes 1 abgelehnt.

## **Zu Absatz 2**

### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Die Ersetzung nach Absatz 1 ist durch ein Arzneimittel vorzunehmen, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht, soweit hierzu in Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist. Besteht keine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V, hat die Apotheke die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel vorzunehmen. Die Bestimmungen des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V bleiben unberührt.

Das Wahlrecht der Versicherten gemäß § 129 Absatz 1 Satz 6 SGB V gilt entsprechend.

### **B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Es wird geregelt, dass entweder ein nach § 130a SGB V rabattiertes Arzneimittel abgegeben wird oder, wenn noch keine Rabattverträge bestehen, ein preisgünstiges Arzneimittel. Nach dem § 12 des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V muss im zweiten Fall eines der vier

<sup>6</sup>Odinot 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.

<sup>7</sup>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.

<sup>8</sup>Tweehuysen L, van den Bemt BJB, 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.

<sup>9</sup>Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, Sfikakis PP. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. Nat Rev Rheumatol 2018; 14(12): 727-740.

preisgünstigsten Fertigarzneimittel abgegeben werden<sup>10</sup>. Beim Preisvergleich müssen das Wirtschaftlichkeitsgebot sowie alle gesetzlichen Rabatte beachtet werden. Sind diese vier günstigsten Fertigarzneimittel nicht lieferfähig, hat die Apotheke das nächstpreisgünstige, verfügbare Fertigarzneimittel abzugeben. Bei der Auswahl darf das abzugebende Fertigarzneimittel nicht teurer als das verordnete sein.

Mit dieser Regelung würde eine automatische Substitution für Biologika und Biosimilars nach dem Vorbild der Generika eingeführt werden. Solange für eine Krankenkasse keine Rabattvereinbarung nach § 130a SGB V besteht, würde der Patient eines der vier preisgünstigsten Fertigarzneimittel erhalten, wobei hierbei anzunehmen ist, dass es sich dabei um ein Biosimilar handeln wird.

Die AkdÄ weist darauf hin, dass diese Regelung die Auswahl des abzugebenden biologischen Arzneimittels ausrichtet nach den im Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V vereinbarten Vorgaben zur Abgabe von Arzneimitteln zu Lasten der GKV. Dies würde aber mit der von der AkdÄ befürworteten Ausgestaltung des neuen § 40b Absatz 1 (Position B1+B2) kollidieren, nach dem das abzugebende Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein sollte. Der Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V, dessen Bestimmungen nach § 40b Absatz 2 AM-RL ungerührt bleiben, sieht im § 9 allerdings vor, dass die Zulassung für ein gleiches Anwendungsgebiet, also die Übereinstimmung in einem von mehreren Anwendungsgebieten, ausreichend ist. Somit würde sich eine gegensätzliche Regelung ergeben, bei der zu klären wäre, welche rechtliche Vorschrift – die AM-RL nach § 129 Absatz 1a SGB V oder der Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V – in der Normenhierarchie höher steht.

Der neue § 40b AM-RL soll zum 16.08.2022 in Kraft treten. Dass zu diesem Zeitpunkt eine Anpassung des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V bezüglich der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete bereits erfolgt sein wird, kann der G-BA vermutlich nicht sicherstellen. Daher fordert die AkdÄ, dass der Absatz 2 des neuen § 40b AM-RL entsprechend angepasst wird, um eine rechtssichere Abgabe eines biologischen Arzneimittels zu ermöglichen, das mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen ist. Dies ist zwingend erforderlich, um die Patientenadhärenz sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit nicht zu gefährden.

### **C) Änderungsvorschlag der AkdÄ**

Die AkdÄ schlägt folgende Änderung (in *kursiv*) des Absatzes 2 vor:

Die Ersetzung nach Absatz 1 ist durch ein Arzneimittel vorzunehmen, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse besteht, soweit hierzu in Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist. Besteht keine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V, hat die Apotheke die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel vorzunehmen. *Dabei muss das abzugebende Arzneimittel mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein.* Die weiteren Bestimmungen des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V bleiben unberührt.

### **Zu Absatz 3**

#### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Ein Austausch erfolgt nach Maßgabe der Absätze 1 und 2 zwischen dem verordneten Arzneimittel und einem wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel,

<sup>10</sup> Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V Redaktionelle Gesamtfassung mit Stand 1. Oktober 2021 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Berlin (nachstehend „GKV-Spitzenverband“ genannt) und dem Deutschen Apothekerverband e. V., Berlin (nachstehend „DAV“ genannt). [https://www.abda.de/fileadmin/user\\_upload/assets/Vertraege/2021-10-01\\_RV\\_129\\_redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Stand\\_01102021\\_barrierefrei.pdf](https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Vertraege/2021-10-01_RV_129_redaktionelle_Gesamtfassung_Stand_01102021_barrierefrei.pdf).

wenn dieses ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) zu dem verordneten Referenzarzneimittel ist, wobei die Ersetzung des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel nicht ausgeschlossen ist,

Position A + B1	Position B2
<p>, oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dieses ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) ist, das mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel wie das Verordnete zugelassen ist.</li> </ul>	<p>.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit Verordnung auf ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel (im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG, Biosimilar) darf eine einmalige Umstellung aus nicht-medizinischen Gründen auf ein anderes, im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel (Biosimilar), das auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen ist, erst erfolgen, wenn Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt.</p>

## B) Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich für Position A + B1 aus.

Es wird geregelt, dass der Austausch in der Apotheke zwischen einem Referenzarzneimittel und einem seiner Biosimilars erfolgen kann bzw. zwischen einem Biosimilar und dem jeweiligen Referenzarzneimittel bzw. zwischen Biosimilars, die bei ihrer Zulassung auf dasselbe Referenzarzneimittel Bezug nehmen. Die möglichen Abgabekonstellationen sind folgend tabellarisch dargestellt:

Verordnetes Arzneimittel	Abzugebendes Arzneimittel nach Maßgabe des § 40b Absätze 1-2 AM-RL*
Referenzarzneimittel A	Biosimilar B oder Biosimilar C
Biosimilar B**	Referenzarzneimittel A oder Biosimilar C
Biosimilar C**	Biosimilar B oder Referenzarzneimittel A
<p>* Ein rabattiertes Arzneimittel nach § 130a SGB V oder eines der vier günstigsten Arzneimittel auf dem Markt</p> <p>**Biosimilar B und Biosimilar C sind als Biosimilars zum Referenzarzneimittel A im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen.</p>	

Nach Position B2 soll der Austausch eines Biosimilars gegen ein anderes Biosimilar, auch wenn beide als Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen wurden, erst dann erlaubt sein, wenn Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung untereinander belegt.

Es ist richtig, dass Umstellungen von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar zum selben Referenzarzneimittel nicht in Studien untersucht wurden. Die Forderung, Evidenz zu solchen Umstellungen in klinischen Studien zu generieren, ist allerdings in der klinischen Realität nicht umzusetzen. Folgende Punkte sprechen zudem dafür, dass bei solchen Umstellungen keine negativen Einflüsse auf Wirksamkeit und Sicherheit zu erwarten sind:

- Da jedes Biosimilar bei seiner Zulassung eine biologische, chemische, pharmakologische, toxikologische und therapeutische Vergleichbarkeit (Biosimilarität) mit einem Referenzarzneimittel belegen muss, und zwar in mindestens einer sensitiven Indikation und Patientenpopulation, ist davon auszugehen, dass Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel weitestgehend vergleichbare biologische, chemische, pharmakologische, toxikologische und therapeutische Eigenschaften aufweisen.
- Der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar ist mittlerweile gut untersucht worden. Studien haben diesbezüglich keine Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit inkl. Immunogenität erbracht.<sup>11 12 13 14 15</sup>
- 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, die Änderungen in der Tertiärstruktur, in den Isoformen, in den Nukleinsäurevarianten und auch in der Glykosylierung aufweisen. Die Qualität und Eigenschaften biologischer Arzneimittel können sich dementsprechend aufgrund von Modifikationen des Herstellungsprozesses nach der Erstzulassung verändern. In wissenschaftlichen Publikationen wurde gezeigt, dass im Durchschnitt etwa zwei Änderungen des Produktionsprozesses pro Jahr und Biologikum erfolgen. Diese Änderungen können als eine Art „Umstellungen“ betrachtet werden und bringen damit zusätzliche Evidenz dafür, dass auch mehrfache Umstellungen i. d. R. unproblematisch ablaufen.
- Biologische Arzneimittel weisen eine chargenspezifische, inhärente Mikrovariabilität aufgrund biotechnologischer Herstellungsprozesse auf.<sup>16</sup> Selbst Patienten, die jahrelang mit „demselben“ Biologikum behandelt wurden, haben demnach mit der Applikation einer anderen Charge desselben Arzneimittels eine Umstellung auf „im Wesentlichen gleiche Biologika“ erlebt.

Dass der mehrfache Therapiewechsel die Adhärenz gefährden und Nocebo-Effekte bedingen kann, ist bekannt. Dass dies aber insbesondere beim Therapiewechsel von Biosimilars untereinander der Fall sein soll, wie in den Tragenden Gründen zu Position B2 ausgeführt wird, ist weder wissenschaftlich belegt noch zu erwarten. Es werden keine Studien dazu vorgelegt und auch keine weiteren hierfür relevanten Quellen.

---

<sup>11</sup> Gerdes S, Thaçi 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.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> 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* 2021; 27(2): 182-189.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC): Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf). London, 2. Oktober 2019.

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 selbständig subkutan appliziert werden, hat die AkdÄ mehrfach hingewiesen. Die Applikation erfolgt mit einem Applikationssystem („Device“), das sich deutlich von Produkt zu Produkt unterscheidet. Damit weisen alle wirkstoffgleichen Biologika – Referenzarzneimittel und die jeweiligen Biosimilars – eine teilweise vollkommen andere Handhabung des „Device“ bei der Selbstapplikation auf. Die Handhabung muss dem Patienten in diesen Fällen in der Apotheke anhand geeigneter Maßnahmen wie z. B. Demogeräten demonstriert und erklärt werden. Dabei ist es völlig unerheblich, ob ein Referenzarzneimittel gegen ein Biosimilar ausgetauscht wird oder wirkstoffgleiche Biosimilars untereinander. Im Rahmen der ärztlichen Beratung durch den Arzt wird dies nicht erfolgen können, solange der Arzt gar nicht weiß, welches Arzneimittel in der Apotheke abgegeben wurde.

Was genau unter „Packungsausstattung“ referenziert wird, ist nicht nachvollziehbar und somit nicht zu beurteilen, inwiefern dies für die Selbstapplikation relevant ist. Dass alles, was 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 dies auch kein schlüssiges Argument gegen eine Umstellung zwischen wirkstoffgleichen Biosimilars.

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.

Auch wenn die Forderung nach weiterer Evidenz zur Umstellung zwischen einzelnen wirkstoffgleichen Biosimilars aus Patientensicht möglicherweise nachvollziehbar ist, dürfen damit keine wissenschaftlich unbegründeten Zweifel bzw. Bedenken ausgesprochen werden, die insbesondere Patienten verunsichern. Ärzte und Apotheker müssen hierbei entsprechend ihrem gesetzlichen Auftrag die Patienten ausführlich über biologische Arzneimittel und ihre besonderen Eigenschaften informieren und beraten.

### **C) Änderungsvorschlag der AkdÄ**

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

## ***Zu Absatz 4***

### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Die gesetzlichen Regelungen zu Information und Beratung in Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln auch zu substitutionsbedingt relevanten Aspekten, unter anderem mit dem Ziel der Reduzierung eines möglichen Nocebo-Effektes und der Förderung der Therapieadhärenz, bleiben unberührt.

Position A + B1	Position B2
	Bei Wirkstoffen, die von Patientinnen und Patienten allein appliziert werden, soll die Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels von dem abgebenden Apotheker oder der abgebenden Apothekerin demonstriert werden, um möglichen Anwendungsfehlern bei der Selbstapplikation aufgrund der Umstellung vorzubeugen. Dies muss in einem Rahmen geschehen, der die Vertraulichkeit gewährt und den Schutz persönlicher Daten garantiert.
	Der Apotheker oder die Apothekerin muss gewährleisten, dass bei einer Ersetzung der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin über das ausgegebene Präparat informiert wird, soweit der Patient oder die Patientin in die Weitergabe der personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin ausdrücklich einwilligt.

## B) Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich bezüglich Absatz 4 Satz 2 für Position A + B1 aus.

Wie der G-BA in den Tragenden Gründen ausführt, ist die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln bereits im § 20 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) gesetzlich implementiert. Gemäß § 20 ApBetrO muss die Beratung die notwendigen Informationen über die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels umfassen und es ist durch Nachfrage festzustellen, inwieweit gegebenenfalls weiterer Informations- und Beratungsbedarf besteht.

Damit besteht bereits eine Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln, sodass der Hinweis zur Beratung, der ergänzend in die AM-RL übernommen wurde, um deren grundsätzliche Bedeutung bei Biologika-Verordnungen zu verdeutlichen, aus Sicht der AkdÄ ausreichend ist. Die in der Position B2 geforderten Formulierung für Absatz 4 Satz 2 ist nicht erforderlich. Zudem wäre ihre rechtliche Verbindlichkeit durch die Formulierung „soll“ niedriger einzustufen als die der bereits nach ApBetrO bestehenden Beratungspflicht, wo es heißt: „müssen/muss“.

Bezüglich Absatz 4 Satz 4 spricht sich die AkdÄ für Position B2 aus unter der Voraussetzung, dass diese geändert wird. Es wird geregelt, dass die abgebenden Apotheker gewährleisten müssen, dass bei einer Ersetzung der verordnende Arzt über das ausgegebene Präparat informiert wird, soweit der Patient in die Weitergabe der personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt ausdrücklich einwilligt. Grundsätzlich ist es als sinnvoll zu erachten, dass der verordnende Arzt über das genau abgegebene Biologikum informiert wird. Allerdings ist die hier implementierte Verpflichtung so vage gehalten, dass sie eher eine Überinformation darstellen wird als dass sie tatsächlich zur Arzneimitteltherapiesicherheit bzw. Patientensicherheit beiträgt.

Für den Arzt ist die bloße Information über das abgegebene Arzneimittel allein nutzlos. Vielmehr wäre die Weitergabe der jeweiligen Chargenbezeichnung sinnvoll.

Ein integraler Bestandteil der Pharmakovigilanz biologischer Arzneimittel ist die genaue Identifizierung und die gesicherte Rückverfolgbarkeit bei Meldungen von Nebenwirkungen unter der Anwendung biologischer Arzneimittel. Referenzbiologika und Biosimilars tragen denselben „International Nonproprietary Name“ (INN), weisen aber geringe Unterschiede z. B. in der Struktur auf, die eventuell eine veränderte Immunogenität nach sich ziehen kön-

nen. Die Bandbreite der unerwünschten Reaktionen aufgrund einer veränderten Immunogenität reicht von einer Antikörperbildung gegen das Arzneimittel ohne klinische Bedeutung bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Unverträglichkeitsreaktionen. Solche Nebenwirkungen können auch durch Änderungen des Herstellungsverfahrens entstehen, die bereits beschrieben wurden. Somit können sie bei der Zulassung eines Biologikums nicht ausgeschlossen werden, weil sie auch zu einem späteren Zeitpunkt im Laufe des Lebenszyklus eines Arzneimittels erstmalig auftreten können.

Meldungen vermuteter Nebenwirkungen allein unter der Wirkstoffbezeichnung (INN) können nicht klar einem Fertigarzneimittel zugeordnet werden. Für biologische Arzneimittel – Referenzarzneimittel wie Biosimilars – bedeutet dies, dass neben der üblichen Angabe vom Wirkstoff auch der Handelsname sowie nach Möglichkeit die Chargenbezeichnung zu dokumentieren sind. Die Europäische Kommission hat die Mitgliedsstaaten verpflichtet, u. a. durch geeignete Methoden zur Informationssammlung sicherzustellen, dass bei Berichten über vermutete Nebenwirkungen durch biologische Arzneimittel diese eindeutig zu identifizieren sind, wobei der Handelsname des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung genau angegeben werden sollten<sup>17</sup>. Diese Verpflichtung gilt für alle Biologika – Referenzarzneimittel und Biosimilars – und hat mittlerweile Einzug in die Fachinformation neu zugelassener biologischer Arzneimittel gefunden. Unter dem Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird unter „Rückverfolgbarkeit“ folgendes angegeben: „*Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden*“.<sup>18</sup> Da die Fachinformation für die Angehörigen der Fachkreise gedacht ist, sind die Adressaten dieser Verpflichtung eindeutig Ärzte und Apotheker.

Zur Erreichung dieses Ziels wäre daher die Information zur Chargenbezeichnung erforderlich, die dem Arzt durch die Apotheken zur Verfügung gestellt werden könnte. Denn nur so können aufgetretene unerwünschte Reaktionen einem bestimmten Arzneimittel, Herstellungsort und -verfahren bzw. einer bestimmten Charge zugeordnet werden. Eine solche Vorgehensweise würde die von der europäischen Gesetzgebung klar geforderte Rückverfolgbarkeit bei Meldungen von Nebenwirkungen sicherstellen. Im Fall einer schweren Nebenwirkung ließe sich sofort erkennen, welches Biologikum der Patient genau erhalten hat. Nur wenn diese Voraussetzung erfüllt ist, kann aber die Behandlung patientenindividuell angepasst werden.

Zudem weist die AkdÄ darauf hin, dass es einer klaren Vorgabe bzw. eines Verweises auf bestehende Vorgaben diesbezüglich bedarf, wie die Patienteneinwilligung einzuholen und dann datenschutzkonform in der Apotheke aufzubewahren ist. Es muss eine Standardisierung der Informationsweitergabe vorgegeben werden, damit die wesentlichen Informationen den Arzt datenschutzkonform erreichen und der administrative Aufwand in der Apotheke sowie in der Arztpraxis so gering wie möglich gehalten wird.

### **C) Änderungsvorschlag der AkdÄ**

Die AkdÄ schließt sich der Position A + B1 bezüglich Absatz 4 Satz 2 und der Position B2 bezüglich Absatz 4 Satz 4 unter folgender Änderung (kursiv) des Satzes 4 an:

Der Apotheker oder die Apothekerin muss gewährleisten, dass bei einer Ersetzung der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin über das ausgegebene Präparat *sowie seine Chargenbezeichnung* informiert wird, soweit der Patient oder die Patientin in die Weitergabe der

---

<sup>17</sup>Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz. Amtsblatt der Europäischen Union 2010; L 348: 74–99.

<sup>18</sup> Hier beispielhaft zitiert: Fachinformation zu Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigen. Stand: Mai 2021. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin ausdrücklich einwilligt.

### ***Zu Absatz 5***

#### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Die Apotheke kann bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 40 Absatz 3 Satz 2 dieser Richtlinie auch unter Würdigung patientenindividueller Aspekte von einer Ersetzung absehen.

#### **B) Stellungnahme der AkdÄ**

Die AkdÄ begrüßt diesen expliziten Hinweis, dass Apotheken bei patientenindividuellen Aspekten bzw. Konstellationen auch bei Biologika sonstige Bedenken nach § 40 Absatz 3 Satz 2 geltend machen können, um patientenindividuelle Aspekte zu würdigen, indem sie von der Substitution absehen.

#### **C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Keiner.