

**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 Fertigarzneimitteln durch Apotheken
bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren
ärztlichen Anwendung (Stand: 06.12.2022)**

Berlin, den 16.01.2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
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 Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 4. April 2019¹ sowie auf die Stellungnahme zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken vom 18. Mai 2022².

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 ausschließlich vom behandelnden Arzt getroffen werden. Einem Austausch biologischer Arzneimittel zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung als parenterale Zubereitungen in der Apotheke wird zugestimmt, sofern es sichergestellt werden kann, dass die Patientenadhärenz sowie Therapietreue und damit der Behandlungserfolg nicht negativ beeinflusst werden. Ein wesentlicher Punkt bei der Substitution biologischer Arzneimittel muss weiterhin 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 ärztliche Verwaltungsentscheidungen nicht in Frage stellen bzw. verändern und müssen der Ärzteschaft einen ausreichenden Spielraum für evidenzbasierte, zweckmäßige Therapie mit Biologika und Biosimilars gewähren.

2. Vorbemerkung

Die AkdÄ äußert sich in ihrer Stellungnahme zur Änderung der AM-RL zu allen vorgesehenen Änderungen 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 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.

¹Bundesärztekammer (BÄK); Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): 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>.

²Stellungnahme 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.

3. Stellungnahme im Einzelnen

Zu II: § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung

Zu Absatz 1

A) Beabsichtigte Neuregelung

(1) Die Apotheken sind bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel an Versicherte zur Ersetzung durch ein

Position A + B1	Position B2
wirkstoffgleiches, preisgünstiges	im Wesentlichen gleiches, preisgünstiges

Position A	Position B1+B2
-	verfügbares

Arzneimittel verpflichtet, wenn es sich um eine parenterale Zubereitung aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten handelt.

Das zu verarbeitende Fertigarzneimittel muss mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels sowie

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

zugelassen sein. Die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels gilt nicht, soweit der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Ersetzung des Fertigarzneimittels durch ein

Position A + B1	Position B2
wirkstoffgleiches	im Wesentlichen gleiches

Arzneimittel ausgeschlossen hat.

B) Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich für den folgenden Wortlaut des Absatzes 1 aus:

(1) Die Apotheken sind bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel an Versicherte zur Ersetzung durch ein *im Wesentlichen gleiches, preis-*

günstiges verfügbares Arzneimittel verpflichtet, wenn es sich um eine parenterale Zubereitung aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten handelt.

Das zu verarbeitende Fertigarzneimittel muss mindestens für die *Applikationsarten* und *die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels* zugelassen sein. Die Pflicht zur Ersetzung des verordneten Fertigarzneimittels gilt nicht, soweit der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Ersetzung des Fertigarzneimittels durch ein *im Wesentlichen gleiches Arzneimittel* ausgeschlossen hat.

Mit dem neuen § 40b Absatz 1 soll klargestellt werden, dass die Verpflichtung zur Ersetzung biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel durch Apotheken nur bei Verordnungen über parenterale Zubereitungen aus biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten gilt, es sei denn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin hat die Ersetzung durch Apotheken ausgeschlossen.

Zu § 40b Absatz 1 Satz 1:

In den Tragenden Gründen wird für Position A + B1 ausgeführt, dass der G-BA mit vorliegender Regelung den Begriff „wirkstoffgleich“ in der gesetzlichen Systematik gemäß § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 Buchstabe b SGB V auf den Bereich der biologischen Arzneimittel überträgt und diesen im Zusammenhang des § 40b Absatz 3 konkretisiert. Eine Bewertung zur Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der zuzuordnenden Arzneimittel erfolgt in diesem Zusammenhang durch den G-BA nicht, sondern dient lediglich als Ausgangspunkt einer Beurteilung für die Hinweise, welche Arzneimittel als „im Wesentlichen gleiche“ im Sinne des Gesetzes anzusehen sind.

Aus Sicht der AkdÄ wäre eine solche Übertragung inkonsequent und deshalb nicht zweckmäßig. Biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG, Biosimilar), deren Wirkstoffe den gleichen INN tragen, sind niemals *wirkstoffgleich* und werden auch im Rahmen der europäischen Gesetzgebung von der Europäischen Arzneimittelagentur oder Europäischen Kommission niemals als solche bezeichnet. Mit der vorgelegten Regelung nach § 40b AM-RL wird ein „Spagat“ versucht, damit die Vorgaben des § 129 Absatz 1 SGB V auch für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel gelten können. Dies ist möglicherweise die einzige *kurzfristige* Lösung, die der G-BA implementieren kann, allerdings entspricht sie weder der allgemein anerkannten wissenschaftlichen Nomenklatur noch den Bestimmungen der Richtlinie 2001/83/EG und konterkariert zudem die besondere Natur biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel, indem sie mit Generika gleichgestellt werden. Aus Sicht der AkdÄ sollte hier eine Anpassung des SGB V vorgenommen werden und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel ergänzt werden.

Angesicht aktueller gravierender Lieferengpässe in Deutschland, die z. T. über Monate und Jahre andauern, ist es essenziell bei der Ersetzung mit preisgünstigen Arzneimitteln, dass letztere auch verfügbar sind und von den Apotheken bezogen werden können. Daher ist der Wortlaut „*verfügbares*“ im Satz 1 zu befürworten.

Zu § 40b Absatz 1 Satz 2:

Mit § 40b Absatz 1 Satz 2 wird klargestellt, dass für die Ersetzung im Wesentlichen gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel durch Apotheken bei parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung Voraussetzung ist, dass das verwendete Fertigarzneimittel mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen ist. Potentiell austauschbare Fertigarzneimittel nach Maßgabe des Absatzes 3 sind insoweit nicht für eine Ersetzung durch Apotheken vorgesehen, wenn diese nicht mindestens für die Applikationsarten des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen sind. Zur Prüfung dieser Voraussetzungen werden in Anlage VIIa (Biologika und Biosimilars) für Wirkstoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und zu denen mehrere Originalarzneimittel oder mindestens ein Biosimilar verfügbar sind, die Zusammenhänge abgebildet der in Deutschland zugelassenen Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars).

Die AkdÄ spricht sich hierbei für Position B1+B2 aus, nach der das durch die Apotheke verwendete Fertigarzneimittel *mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Fertigarzneimittels* zugelassen sein muss.

Die Position A, nach der das zu verarbeitende Fertigarzneimittel für ein gleiches Anwendungsgebiet des verordneten Fertigarzneimittels zugelassen sein muss, wird dementsprechend als nicht zweckmäßig abgelehnt.

In den Tragenden Gründen wird für Position A ausgeführt, dass ein Biosimilar in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen sei, aber in Ausnahmefällen auch für weniger Indikationen oder Applikationsarten zugelassen sein könne, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen, die in manchen EU-Ländern bestehen.

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 Indikationen³. Auch können Indikationen fehlen, da die erforderliche Dosisstärke nicht verfügbar sei (z. B. pädiatrische Indikationen).

Nach der Position A würde dies bedeuten, dass ein Arzneimittel verabreicht werden könnte, das für die jeweilige Erkrankung des Patienten nicht zugelassen ist. Dies könnte u. a. haftungsrechtliche Probleme bedingen, z. B. im Falle von aufgetretenen Nebenwirkungen. Dabei geht es nicht um die Frage, ob ein Biosimilar zum Zeitpunkt des Austausches in der nicht zugelassenen Indikation wirksam oder sicher ist. Aus Sicht der muss daher das Arzneimittel, das verarbeitet wird, mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen sein.

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

³Dicheva-Radev S, Ludwig W-D: Biosimilars in der Onkologie – Einsatz in der Praxis. Kompendium Biosimilars 2018; 3: 7-13.

Satz 2 SGB V anzuwenden. Biosimilars sind keine Generika, aus Gründen, die schon mehrfach von der AkdÄ benannt worden sind.⁴ 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 den Anwendenden 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 in allen Indikationen des Referenzarzneimittels anwendbar werden.

Zu § 40b Absatz 1 Satz 3:

Die AkdÄ spricht sich hierbei für Position B1+B2, nach der Satz 1 und 2 nicht gelten, soweit der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die Ersetzung des Fertigarzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel ausgeschlossen hat. Die AkdÄ verweist dabei auf die Ausführungen zu § 40b Absatz 1 Satz 1.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Keine.

Zu Absatz 2

A) Beabsichtigte Neuregelung

Die Ersetzung nach Absatz 1 ist vorrangig durch ein Fertigarzneimittel vorzunehmen, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 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 Absatz 8a SGB V, hat die Apotheke unter Berücksichtigung der Bestimmungen nach § 129 Absatz 5c SGB V die Ersetzung durch ein preisgünstiges Fertigarzneimittel vorzunehmen.

Position A + B1	Position B2
-	Dabei muss gewährleistet werden, dass nicht bei jedem Therapietermin ein Austausch des verordneten biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches preisgünstigeres Präparat in der Apotheke vorgenommen wird.

⁴Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Leitfaden „Biosimilars“. Stand: Januar 2021.
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/index.html>.

B) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Es wird geregelt, dass entweder ein nach § 130a SGB V rabattiertes Arzneimittel angewendet 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 preisgünstigsten Fertigarzneimittel abgegeben werden⁵. 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 sein als das verordnete.

Mit dieser Regelung wird für biotechnologisch hergestellte biologische Fertigarzneimittel, die als parenterale Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung vorgesehen sind, eine automatische Substitution für Biologika und Biosimilars nach dem Vorbild der Generika eingeführt werden.

Die AkdÄ weist deshalb 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.

In Position B2 wird jedoch ausgeführt, dass der mehrfache Therapiewechsel bisher nicht gut untersucht sei. Dem muss entgegengehalten werden, dass der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar mittlerweile gut untersucht worden ist. Studien haben diesbezüglich keine Hinweise auf umstellungsbedingte Probleme bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit inkl. Immunogenität erbracht.^{6 7 8 9 10} Auch wenn solche Studien bezüglich des mehrfachen Therapiewechsels zwischen einzelnen Biosimilars zum selben Referenzarzneimittel tatsächlich nicht bekannt sind, so muss darauf hingewiesen werden, dass eine solche Umstellung in der Versorgungsrealität durchaus vorkommen. Dass der

⁵Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband); Deutscher Apothekerverband e. V. (DAV): 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.

⁶Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzel J, Wuertth 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.

⁷Blauvelt 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.

⁸Macaluso 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.

⁹Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, Jin B, Cronenberger 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.

¹⁰Genovese 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.

multiple Wechsel aufgrund von Immunogenität der Arzneimittel einen frühzeitigen Wirkverlust der Therapie bedingt, wie in Position B2 ausgeführt wird, ist nicht belegt. Biologische Arzneimittel weisen eine chargenspezifische, inhärente Mikrovariabilität aufgrund biotechnologischer Herstellungsprozesse auf. 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. Auch kleine Änderungen des Herstellungsprozesses können bei Biologika 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 erfolgen¹¹. Diese Änderungen können als eine Art „Umstellungen“ betrachtet werden und erbringen somit zusätzliche Evidenz dafür, dass auch mehrfache Umstellungen i. d. R. unproblematisch ablaufen.

C) Änderungsvorschlag der AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich der Position A + B1 an.

Zu Absatz 3

A) Beabsichtigte Neuregelung

Ein Austausch erfolgt nach Maßgabe der Absätze 1 und 2 zwischen dem verordneten Fertigarzneimittel und einem

Position A + B1	Position B2
wirkstoffgleichen	im Wesentlichen gleichen

biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittel, 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.

¹¹Vezer B, Buzas 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: 829-834.

Position A + B1	Position B2
, oder - 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.	. 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.

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 (Biosimilars) aufgeführt, sofern mindestens ein Biosimilar bzw. mehr als ein Originalarzneimittel am Markt verfügbar ist.

B) Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich für folgenden Wortlaut des Absatzes 3 aus:

Ein Austausch erfolgt nach Maßgabe der Absätze 1 und 2 zwischen dem verordneten Fertigarzneimittel und einem *im Wesentlichen gleichen* biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittel, 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,

oder

- 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.

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 (Biosimilars) aufgeführt, sofern mindestens ein Biosimilar bzw. mehr als ein Originalarzneimittel am Markt verfügbar ist.

Es wird hiermit geregelt, dass der Austausch 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.

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.

Bezüglich der ersten strittigen Frage befürwortet die AkdÄ den Wortlaut „*im Wesentlichen gleichen*“ und somit Position B2 und verweist auf die Ausführungen zu Absatz 1 Satz 1.

Bezüglich der weiteren Positionierung im Absatz 3 spricht sich die AkdÄ für die Position A + B1 aus.

Es ist richtig, dass Umstellungen von einem Biosimilar auf ein anderes Biosimilar zum selben Referenzarzneimittel nicht in klinischen Studien untersucht wurden. Die Forderung, Evidenz zu solchen Umstellungen in klinischen Studien zu generieren, ist allerdings aus klinischer Sicht unrealistisch. Es wird auf die Ausführungen zu Absatz 2 verwiesen. Zudem sprechen folgende Punkte dagegen, bei solchen Umstellungen negative Einflüsse auf Wirksamkeit und Sicherheit zu erwarten:

- 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.

Auch wenn die Forderung nach weiterer Evidenz zur Umstellung zwischen einzelnen wirkstoffgleichen Biosimilars aus Patientensicht möglicherweise nachvollziehbar ist, sollten damit keine wissenschaftlich unbegründeten Zweifel bzw. Bedenken ausgesprochen werden, die insbesondere Patienten verunsichern.

C) Änderungsvorschlag der AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich bezüglich Absatz 3 Satz 1 der Position B2 und der Position A + B1 bezüglich Absatz 3 Satz 2 an.

Zu Absatz 4

A) Beabsichtigte Neuregelung

Position A + B1	Position B2
-	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, besonders in den Fällen, in denen Patienten und Patientinnen die parenteralen Zubereitungen zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung selbst in den Apotheken entgegennehmen. Es muss gewährleistet sein, dass der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin explizit über eine erfolgte Ersetzung des verordneten biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel in Kenntnis gesetzt wird.

B) Stellungnahme der AkdÄ

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

Die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln ist 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 nach Position B2 in die AM-RL übernommen werden soll, nicht erforderlich ist.

Grundsätzlich ist es sinnvoll, dass der verordnende Arzt über das genau abgegebene Biologikum informiert wird. Dies kann z. B. über die Angabe des verwendeten Fertigarzneimittels auf dem Etikett erfolgen. Zudem wäre die Weitergabe der jeweiligen Chargenbezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels sinnvoll. 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 sind¹². 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

¹²Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): „Aus der UAW-Datenbank“: Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 2032-2033.

und die Chargenbezeichnung genau angegeben werden sollten¹³. 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“.¹⁴ 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.

Somit empfiehlt die AkdÄ hierzu folgende Ergänzung als Wortlaut des Absatzes 4:

Es muss gewährleistet sein, dass der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin explizit über eine erfolgte Ersetzung des verordneten biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel in Kenntnis gesetzt wird. Dies erfolgt durch Angabe des Fertigarzneimittelnamen sowie der Chargenbezeichnung des verwendeten Arzneimittels auf dem Etikett der parenteralen Zubereitung.

C) Änderungsvorschlag der AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich der Position A + B1 bezüglich unter folgender Änderung des Absatzes 4 an:

Es muss gewährleistet sein, dass der verordnende Arzt oder die verordnende Ärztin explizit über eine erfolgte Ersetzung des verordneten biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittels durch ein im Wesentlichen gleiches Fertigarzneimittel in Kenntnis gesetzt wird. Dies erfolgt durch Angabe des Fertigarzneimittelnamen sowie der Chargenbezeichnung des verwendeten Arzneimittels auf dem Etikett der parenteralen Zubereitung.

¹³Europäische Union (EU): 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.

¹⁴Hier beispielhaft zitiert: Samsung Bioepis: Fachinformation Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: Oktober 2022. www.fachinfo.de.

Zu Absatz 5

A) Beabsichtigte Neuregelung

Die Apotheke kann bei Vorliegen sonstiger Bedenken nach § 17 Absatz 5 der Apothekenbetriebsordnung 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.