

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Berlin, den 14. Juli 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
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 2019¹. Weiterhin wird verwiesen auf die Stellungnahmen der AkdÄ zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40a (neu) vom 19.03.2020², zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40b (neu) vom 16.05.2022³ sowie zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): § 40b (neu) vom 16.01.2023⁴.

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 hatte der G-BA einen neuen § 40b im Abschnitt M der AM-RL eingefügt und den Austausch von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken verpflichtend eingeführt, wenn es sich um eine parenterale Zubereitung aus Fertigarzneimitteln zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung bei Patientinnen und Patienten handelt.

Mit der nun vorgesehenen Änderung der AM-RL legt der G-BA den – im Vergleich zu der Entwurfsfassung aus dem Jahr 2022 etwas modifizierten – Entwurf eines neuen § 40c im Abschnitt M vor. Damit sollen Apotheken verpflichtet werden, über die Regelungen von § 40b der AM-RL (parenterale Applikation) auch alle anderen biotechnologisch hergestellten biologischen Fertigarzneimittel durch ein preisgünstigeres Arzneimittel zu ersetzen.

Biosimilars können einen wichtigen Beitrag zur Versorgung von Patienten⁵ mit Biologika und zur Kostenreduktion in einem 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 verpflichtenden Substitution in der Apotheke 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 insbesondere 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. Zudem ist insbesondere im Interesse der Pharmakovigilanz die Rückverfolgbarkeit des vom Patienten eingenommenen Biosimilars sicherzustellen.

Dem ist auch bei der aktuell vorgelegten Änderung der AM-RL Rechnung zu tragen. Die Regelungen des § 40c der AM-RL (neu) dürfen nicht ärztliche Verordnungsentscheidungen in

¹Gemeinsame 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): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln (Stand: 18.02.2020). Berlin, 19.03.2020.

³Stellungnahme 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, 16.05.2022.

⁴Stellungnahme 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, 16.01.2023.

⁵Mit den in dieser Stellungnahme verwendeten Berufs-, Gruppen- und/oder Personenbezeichnungen wird stets auch die jeweils weibliche Form erfasst. Ausschließlich aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesen Fällen auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

Frage stellen und müssen einen ausreichenden Spielraum für evidenzbasierte, zweckmäßige Therapie mit Biologika und Biosimilars sowie die Rückverfolgbarkeit im Interesse der Pharmakovigilanz gewährleisten. Nur so kann sichergestellt werden, dass patientenindividuelle Faktoren und Risiken, darunter auch Komedikation und Komorbidität, berücksichtigt werden können und die Arzneimittelsicherheit auch für Biosimilars weiterhin gewährleistet ist.

2. Vorbemerkung

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.

Die AkdÄ sieht die vorgesehenen Regelungen von § 40c-neu wie unter 1. dargestellt kritisch und äußert sich zur vorgelegten Änderung der AM-RL zu den konkreten Formulierungsvorschlägen bzw. Positionen wie folgt.

3. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Die vorgelegte Änderung der AM-RL stellt einen weitgehenden Eingriff in die Behandlung mit Biologika dar, da sie über die bestehende Ausnahme von § 40b AM-RL für parenteral zur unmittelbaren ärztlichen Anwendung vorgesehene Biosimilars hinaus eine verpflichtende Substitution durch Apotheken nach dem Vorbild der Generika nunmehr für alle Biosimilars implementiert. Dabei geht es nicht nur um die 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.

Die AkdÄ weist darauf hin, dass Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8 SGB V (sog. Rabattverträge) nur für einen bestimmten Zeitraum geschlossen werden und sich entsprechend ändern können. Dies impliziert, dass Patienten ggf. mehrfach umgestellt werden müssen, um die Wirtschaftlichkeit der Verordnung zu gewährleisten. Auch wenn diese Vorgehensweise als medizinisch unbedenklich angenommen wird, können solche multiplen Umstellungen die Adhärenz sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit negativ beeinflussen.

4. Stellungnahme im Einzelnen

Zu I: Änderung der Überschrift von § 40b

A) Beabsichtigte Neuregelung

Die Überschrift „§ 40b Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Absatz 1a Satz 5 und 6 SGB V“ wird ersetzt durch:

“§ 40b Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Absatz 1a Satz 6 in Verbindung mit Satz 5 SGB V (parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln)“.

B) Stellungnahme der AkdÄ

Formale Änderung, um den Geltungsbereich von § 40b AMG zu konkretisieren (parenterale Zubereitung von Fertigarzneimitteln).

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Die AkdÄ hat keine Anmerkungen zu dieser formalen Anpassung.

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

Nach § 40b wird folgender § 40c eingefügt:

Zu § 40 c Absatz 1:

A) Beabsichtigte Neuregelung

„§ 40c Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken nach § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V (Fertigarzneimittel)

(1) Die Apotheken sind bei der Abgabe verordneter biotechnologisch hergestellter biologischer Fertigarzneimittel an Versicherte zur Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel 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 AM-RL i. V. m. § 129 Absatz 1a Satz 1 SGB V besitzt.

Das abzugebende Arzneimittel muss mindestens für die Applikationsarten des verordneten Arzneimittels sowie

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.“

B) Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ spricht sich für Position B1+B2 aus.

Mit dem neuen § 40c 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 AM-RL 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.

Die AkdÄ weist darauf hin, dass ein Biosimilar in der Regel für alle Indikationen des Referenzprodukts zugelassen ist, aber in Ausnahmefällen auch weniger Indikationen oder Anwendungsarten haben kann, z. B. wegen patentrechtlicher Einschränkungen in manchen EU-Ländern. Auch können Indikationen fehlen, da die erforderliche Dosisstärke nicht verfügbar ist (z. B. pädiatrische Indikationen). 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 Indikationen⁶.

Aus wirtschaftlichen Gründen erfolgt die Markteinführung in der Regel zeitnah nach der Zulassung. Ein Biosimilar würde nach dem neuen § 40c AM-RL 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 als Austauschpräparat 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, 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 – wie mehrfach von der AkdÄ ausgeführt⁷ – keine Generika. Somit ist es aus Sicht der AkdÄ weder zweckmäßig noch zulässig Regelungen, die bei Generika Anwendung finden, undifferenziert auf Biosimilars zu übertragen, ohne ihre Folgen für die Arzneimitteltherapiesicherheit, die Therapietreue und das Patientenwohl zu hinterfragen.

Die initial aus patentrechtlichen Gründen nicht zugelassenen Indikationen des Referenzarzneimittels werden 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

⁶Dicheva-Radev S, Ludwig W-D: Biosimilars in der Onkologie – Einsatz in der Praxis. Kompendium Biosimilars 2018; 3: 7-13.

⁷Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2021): Leitfaden „Biosimilars“. Stand: Januar 2021.

<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/index.html>.

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. Zahlreiche persönliche, psychosoziale, neurobiologische und kontextuelle/umweltbezogene Faktoren tragen zur Entstehung von Nocebo-Effekten bei, die die Lebensqualität und die Therapieadhärenz beeinträchtigen können. In klinischen Studien wurden sog. Nocebo-Effekte durch die Umstellung der Therapie mit einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar berichtet^{8 9 10 11}. Sie treten in offenen Studien häufiger als in doppelblinden Studien auf und führen zu frühzeitigen 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. Mit einer Verordnung eines rabattierten Arzneimittels stellt der Arzt die Wirtschaftlichkeit seiner Verordnung sicher. Ein Austausch in diesem Fall würde ohne erkennbaren Nutzen 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 an. Position A wird abgelehnt.

Zu § 40c Absatz 2:

A) Beabsichtigte Neuregelung

“(2) Die Ersetzung nach Absatz 1 ist vorrangig durch ein Arzneimittel vorzunehmen, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 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 8 SGB V, hat die Apotheke die Ersetzung durch ein preisgünstiges Arzneimittel vorzunehmen.

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

⁸Odinot 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.

⁹Boone 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.

¹⁰Tweehuysen 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.

¹¹Kravvariti 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.

vier preisgünstigsten Fertigarzneimittel abgegeben werden¹². 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.

Die AkdÄ fordert, dass im Interesse einer rechtssicheren Abgabe eines biologischen Arzneimittels dieses mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels zugelassen ist. Dies ist zwingend erforderlich, um die Patientenadhärenz sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit nicht zu gefährden (siehe auch Anmerkungen zu Absatz 1).

C) Änderungsvorschlag der AkdÄ

Die AkdÄ schlägt o.g. Änderung des Absatzes 1 vor.

Zu § 40c Absatz 3:

A) Beabsichtigte Neuregelung

“(3) Ein Austausch erfolgt nach Maßgabe der Absätze 1 und 2 zwischen dem verordneten Fertigarzneimittel und einem weiteren 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

Position A + B1	Position B2
, oder	und bei mehrmaliger Ersetzung aus nicht-medizinischen Gründen erst Evidenz vorliegen muss, 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

¹² Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 1. Januar 2025 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/Rahmenvertrag_ueber_die_Arzneimittelversorgung_nach_Paragraph_129_Absatz_2_SGB_V_idF_20250101.pdf.

Position A + B1	Position B2
.	, und Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der ein- oder mehrmaligen Ersetzung des Biosimilars 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 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 § 40c 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
* Ein rabattiertes Arzneimittel nach § 130a SGB V oder eines der vier günstigsten Arzneimittel auf dem Markt	
**Biosimilar B und Biosimilar C sind als Biosimilars zum Referenzarzneimittel A im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen.	

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.^{13 14 15 16 17}

- 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.¹⁸ Selbst Patienten, die jahrelang mit „demselden“ 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, ist weder wissenschaftlich belegt noch zu erwarten. Es werden keine Studien dazu vorgelegt und auch keine weiteren hierfür relevanten Quellen.

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 von Produkt zu Produkt unterscheidet. Damit weisen wirkstoffgleichen Biologika – Referenzarzneimittel und die jeweiligen Biosimilars – eine teilweise andere Handhabung des „Device“ zur Selbstapplikation auf. Die Handhabung muss dem Patienten in diesen Fällen in der Apotheke anhand geeigneter Maßnahmen wie z. B. Demonstrationsgeräten gezeigt und erklärt werden. Dabei ist unerheblich, ob ein Referenzarzneimittel gegen ein Biosimilar ausgetauscht wird

¹³ Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzel 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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. Amsterdam, 13. November 2023.

oder wirkstoffgleiche Biosimilars untereinander. Solange der Arzt nicht weiß, welches Arzneimittel in der Apotheke abgegeben wird, kann diese Aufgabe nicht im Rahmen der ärztlichen Beratung erfolgen.

Dass unterschiedliche Injektionsvolumina 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 erscheint, 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 § 40c Absatz 4:

A) Beabsichtigte Neuregelung

„(4)

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 sowie der Förderung der Therapieadhärenz, bleiben unberührt.	Die gesetzlichen Regelungen zu Information und Beratung in Apotheken nach § 20 der Apothekenbetriebsordnung bei Abgabe von Arzneimitteln auch zu substitutionsbedingt relevanten Aspekten, wie insbesondere der Handhabung der Applikation des neuen Arzneimittels, unter anderem mit dem Ziel der Reduzierung eines möglichen Nocebo-Effektes und möglicher Anwendungs-fehler sowie der Förderung der Therapieadhärenz, bleiben unberührt. Wenn ein anderes als das verordnete Präparat abgegeben wurde, hat die Apotheke den verordnenden Arzt oder die verordnende Ärztin über das konkret ausgehändigte Präparat (Handelsname) zu informieren, 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 1 für Position A + B1 aus.

Die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln ist bereits im § 20 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) rechtlich 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.

Bezüglich Absatz 4 Satz 2 spricht sich die AkdÄ für Position B2 aus unter der Voraussetzung, dass die Formulierung geändert wird. Es wird geregelt, dass die abgebende Apotheke bei einer Ersetzung den verordnenden Arzt über das ausgegebene Präparat zu informieren hat, soweit der Patient in die Weitergabe der personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt ausdrücklich einwilligt. Grundsätzlich ist es u. a. mit Blick auf die Pharmakovigilanz als sinnvoll zu erachten, dass der verordnende Arzt über das abgegebene Biologikum informiert wird. Allerdings ist für den Arzt die Information über das abgegebene Arzneimittel allein nutzlos. Vielmehr wäre zudem 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 können. 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 sollten¹⁹. 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 Be-

¹⁹Richtlinie 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.

*zeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden“.*²⁰ 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 1 und der Position B2 bezüglich Absatz 4 Satz 2 unter folgender Änderung (kursiv) des Satzes 4 an:

Wenn ein anderes als das verordnete Präparat abgegeben wurde, hat die Apotheke den verordnenden Arzt oder die verordnende Ärztin über das konkret ausgehändigte Präparat (Handelsname) *sowie seine Chargenbezeichnung* zu informieren, soweit der Patient oder die Patientin in die Weitergabe der personenbezogenen Patientendaten an den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin ausdrücklich einwilligt.

Zu § 40c Absatz 5:

A) Beabsichtigte Neuregelung

“(5) 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 § 17 Absatz 5 der ApBetrO geltend machen können, um patientenindividuelle Aspekte zu würdigen, indem sie von der Substitution absehen.

C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Keiner.

²⁰ Hier beispielhaft zitiert: Fachinformation zu Benepali® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Benepali® 50 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2024. www.fachinfo.de.