

# 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

Vom 12. April 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zu Absatz 1 .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu Absatz 2 .....</b>	<b>7</b>
<b>2.3</b>	<b>Zu Absatz 3 .....</b>	<b>7</b>
<b>2.4</b>	<b>Zu Absatz 4 .....</b>	<b>8</b>
<b>2.5</b>	<b>Zu Absatz 5 .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>10</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach dem am 15. August 2019 in Kraft getretenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 für die ärztliche Verordnung Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit. In einem weiteren Schritt gibt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Zur Umsetzung des Regelungsauftrags erhält der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V auf Verlangen Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere regelt der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Verfahrensordnung.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Zur Umsetzung des gesetzlichen Auftrags in § 129 Absatz 1a Satz 5 SGB V Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken zu geben, wird mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf in Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie § 40b eingefügt. Mit § 40b werden die Vorgaben zur Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel durch Apotheken gemäß § 129 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 und den Sätzen 2 bis 7 für die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel konkretisiert.

Gemäß § 129 Absatz 1a Sätze 3 bis 5 SGB V gibt der G-BA für die ärztliche Verordnung spätestens bis zum 16. August 2020 Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2011/83/EG unter Berücksichtigung ihrer therapeutischen Vergleichbarkeit sowie spätestens bis zum 16. August 2022 ebenfalls Hinweise zur Austauschbarkeit von biologischen Referenzarzneimitteln durch Apotheken. Gemäß Artikel 21 Absatz 4 des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 9.8.2019 (BGBl. I S. 1202) treten die damit korrespondierenden Regelungen in § 129 Absatz 1 Sätze 9 bis 12 SGB V mit Wirkung ab dem 16. August 2022 in Kraft. Da die Hinweise des G-BA in § 40a der AM-RL einzig der Konkretisierung der ärztlichen Verordnung zur Umstellung von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln dienen, geht der G-BA davon aus, dass die beschlussgegenständlichen Regelungen erst ab dem Zeitpunkt durch Apotheken anzuwenden sind, zu dem diese nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft getreten sind.

### **2.1 Zu Absatz 1**

Die allgemeinen Vorgaben zur wirtschaftlichen Abgabe in Apotheken, insbesondere die Auswahl eines preisgünstigen Arzneimittels, gelten auch für biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel, es sei denn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin hat die Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen.

Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin kann insoweit auch in medizinisch begründeten Einzelfällen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte (z. B. Handhabung eines anderen Devices) entsprechen. Allein das zahlenmäßige Ausmaß der mit einem „aut idem“-Kreuz ausgestellten Verordnungen in einem Therapiegebiet stellt die Berechtigung zum Ausschluss

der Substitution nicht per se in Frage. Gleichwohl die Ausgestaltung der Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsprüfung nach § 106 SGB V nicht in der Regelungszuständigkeit des G-BA liegt, hat der G-BA grundsätzlich davon auszugehen, dass mit einer zutreffenden medizinischen Begründung gesetzte „aut idem“-Kreuze im Ergebnis ohne Beanstandung bleiben.

Position A	Position B1	Position B2
		<p>Eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ist ferner dann nicht vorzunehmen, wenn der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin ein Arzneimittel unter seinem Handelsnamen verordnet, für das eine Vereinbarung nach § 130a Absatz 8 SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht. Mit einer Verordnung eines Arzneimittels nach § 130a Absatz 8 SGB V kommt der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin dem Gebot der wirtschaftlichen Verordnung in der nach § 40a Absatz 2 dieser Richtlinie vorgesehenen Form nach. Einer Substitution auf Apothekenebene bedarf es in diesen Konstellationen mit Blick auf die Gewährleistung einer wirtschaftlichen Abgabe von Arzneimitteln nicht, weshalb ein Austausch generell unterbleiben kann.</p> <p>Von einem entsprechenden Ausschluss der Ersetzung bei rabattierten Fertigarzneimitteln in parenteralen Zubereitungen im Bereich der Onkologie (§ 130a Absatz 8a SGB V) wird abgesehen. Durch die kassenartübergreifenden Vereinbarungen soll das Wirtschaftlichkeitsgebot insbesondere im Hinblick auf Verwürfe berücksichtigt werden. Diesem Zweck kann die Verpflichtung der Apotheke, ein bestimmtes rabattiertes Arzneimittel abzugeben, widerlaufen, wenn sie ein bereits angebrochenes Arzneimittel deswegen nicht aufbrauchen kann, weil ein anderes wirkstoffgleiches und ebenfalls rabattiertes Arzneimittel verordnet wurde. Da parenterale Zubereitungen nach § 130a Absatz 8a SGB V regelhaft vom verordnenden Arzt oder der verordnenden Ärztin selbst verabreicht werden, sind Unsicherheiten beim Patienten oder der Patientin, die infolge eines Arzneimittelaustausches entstehen können, nicht zu erwarten bzw. können vom Arzt oder der Ärztin ausgeräumt werden.</p> <p>Sofern eine Pflicht zur Ersetzung nicht besteht, entfällt damit nach der ApBetrO die Befugnis der Apotheke ein anderes als das verordnete Arzneimittel abzugeben. Damit hat die Ersetzung in den beiden vorstehend genannten Konstellationen zu unterbleiben.</p>
		<p>Im Gegensatz zum einfachen Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar ist der mehrfache Therapiewechsel von einem Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar und zurück bisher nur wenig untersucht worden und Bedenken bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen weiterhin. Der mehrfache Therapiewechsel von Biosimilars untereinander ist bisher nicht untersucht. Um die Therapieadhärenz nicht unnötig zu gefährden und Nocebo-Effekte möglichst nicht hervorzurufen, sollten mehrfache Therapiewechsel demnach möglichst nur aufgrund medizinischer Notwendigkeit erfolgen.</p> <p>Da sich die einzelnen Arzneimittel zudem hinsichtlich der Injektionsvolumina, der Handhabung und der Packungsausstattung unterscheiden können, steht zu</p>

		<p>befürchten, dass mehrfache Therapiewechsel darüber hinaus Anwendungsfehler und Nicht-Adhärenz begünstigen können.</p> <p>Da dem Apotheker oder der Apothekerin patientenindividuelle und erkrankungsspezifische Aspekte generell unbekannt sind, kann der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin in den Fällen, in denen aus ärztlicher Sicht von einer patientenindividuellen Gefährdung des Therapieerfolgs durch eine Ersetzung des Arzneimittels in der Apotheke auszugehen ist, eine ärztlich begleitete Umstellung insoweit durch Verordnung eines Arzneimittels nach § 130a Absatz 8 SGB V sicherstellen. Die wirtschaftliche Abgabe gemäß Gebot der wirtschaftlichen Verordnung in der nach § 40a Absatz 2 dieser Richtlinie vorgesehenen Form ist damit erfüllt. Unbenommen bleibt der Ausschluss der Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel durch den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin in allen übrigen Fällen.</p>
--	--	---

Grundsätzlich muss ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) die gleiche Dosierung und den gleichen Verabreichungsweg wie das Referenzarzneimittel aufweisen. Unterschiede sind bei der Zulassung nur gestattet, wenn sie keinen negativen Einfluss auf die Sicherheit und keinerlei Einfluss auf die Wirksamkeit haben, z. B. Unterschiede in der Formulierung des Arzneimittels (Hilfsstoffe), der Darreichungsform (Pulver und Lösungsmittel anstatt einer fertigen Injektionslösung) oder des Verabreichungsweges (Spritze versus Pen). Unterschiedliche Applikationsorte (z. B. systemisch, topisch), unterschiedliche Applikationswege (z. B. oral, parenteral) und unterschiedliche Applikationshäufigkeiten (z. B. begründet durch die Freisetzungskinetik) sind unter Berücksichtigung der aktuell geltenden „Guideline on similar biological medicinal products“ [1] und den darin enthaltenen Grundsätzen zur Zulassung nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG zum jetzigen Zeitpunkt bei Referenzarzneimittel und Biosimilar nicht zu erwarten („The posology and route of administration of the biosimilar must be the same as those of the reference medicinal product“). Sofern dennoch entsprechende Zulassungen erteilt werden, können diese Unterschiede jedoch gleichwohl (patientenindividuell) gegen eine Ersetzung sprechen.

Mit § 40b Absatz 1 wird klargestellt, dass auch für die Ersetzung wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter 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. Die Möglichkeit für Apotheken bei Vorliegen sonstiger Bedenken von einer Ersetzung abzusehen bleibt unberührt.

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

---

1 European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products, 2014 (Zugriff am 14.3.22)

Position A	Position B1 + B2
<p>Vor diesem Hintergrund muss das abzugebende biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel gemäß § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V mindestens für ein gleiches Anwendungsgebiet wie das verordnete Arzneimittel zugelassen sein.</p> <p>Eine Abweichung von der Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V, dass mindestens ein gleiches Anwendungsgebiet für den Austausch erforderlich ist, ist vorliegend weder gesetzlich vorgesehen noch aus Gründen der Arzneimitteltherapiesicherheit geboten. Dies zeigt sich auch daran, dass im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren ausdrücklich die Möglichkeit besteht, die Biosimilar-Zulassung zunächst nur für patentfreie Anwendungsgebiete zu beantragen und nachträglich um weitere Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels zu erweitern, wenn der (Verwendungs-)Patentschutz ausläuft. Eine solche nachträgliche Erweiterung um ein zusätzliches Anwendungsgebiet wird als Änderung des Typs IB eingestuft. Diese Klassifizierung erfolgt nach Buchstabe C.I.2 in Fällen, in denen das Referenzarzneimittel eine zusätzliche Indikation erhält und das Biosimilar diese zusätzliche Indikation ebenfalls erhalten soll, sofern dazu keine zusätzlichen Daten erforderlich sind.</p> <p>Ausweislich der Hinweise der EMA [2] zu „Biosimilar medicines: marketing authorisation“, Frage 2.9 „<i>How can I update the product information of my similar biological medicinal product after expiry of the patent of the reference medicinal product?</i>“ handelt es sich bei der Angleichung der zugelassenen Anwendungsgebiete des</p>	<p>Da die jeweilige für die Arzneimittelverordnung ausschlaggebende Indikation der Apothekerin oder dem Apotheker anhand des vorliegenden Verordnungsblatts bzw. der elektronischen Verordnung nicht bekannt ist, muss aus grundsätzlichen Erwägungen der Arzneimitteltherapiesicherheit das abzugebende Arzneimittel mindestens für dieselben Anwendungsgebiete (Indikationsbereich) wie das verordnete Arzneimittel zugelassen sein.</p> <p>Dies ist zudem durch die Unterschiede in den Zulassungsvoraussetzungen nach der Richtlinie 2001/83/EG [4] gerechtfertigt. Im Gegensatz zur Zulassung von Generika (Artikel 10), bei denen lediglich auf die stofflichen und pharmazeutischen Eigenschaften des Wirkstoffs abgestellt wird, werden die Zulassungsvoraussetzungen biologischer Arzneimittel, bei denen sich insbesondere Ausgangsstoffe und/oder Herstellungsprozesse des Zweitarzneimittels von dem des Referenzarzneimittels unterscheiden, nach Artikel 10 Absatz 4 um ausgeprägte Vorlagepflichten eigener Unterlagen des antragstellenden Unternehmers erweitert.</p> <p>In Anhang I Teil II Ziffer 4 der Richtlinie 2001/83/EG werden die zusätzlichen Angaben im Zusammenhang einer Biosimilar-Zulassung weiter konkretisiert und das Erfordernis der Vorlage weiterer toxikologischer, präklinischer und klinischer Daten entsprechend den einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien bezogen auf den Einzelfall statuiert. Dabei hat die zuständige Behörde im Einzelfall unter Berücksichtigung der spezifischen Merkmale jedes einzelnen Arzneimittels festzulegen, welche zusätzlichen Studien vorzulegen sind. Anhang I Teil II Ziffer 4 Absatz 3 Satz 2 führt dazu aus: „<i>Hat das zugelassene Originalarzneimittel mehr als eine Indikation, so sind Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des diesem angeblich gleichen Arzneimittels zu begründen oder, falls erforderlich, für jede der behaupteten Indikationen einzeln nachzuweisen.</i>“</p>

2 European Medicines Agency: Procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications, 2019 (Zugriff am 31.3.22)

4 Richtlinie 2001/83/EG (Zugriff am 31.3.22)

<p>Biosimilars an die zugelassenen Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels um eine geringfügige Änderung des Typs IB nach Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 [3]. Es müssen keine zusätzlichen Daten vorgelegt werden, weil die Vergleichbarkeitsprüfung des Biosimilars mit dem Referenzarzneimittel gemäß Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG auf der Grundlage ergänzender Daten bereits durchgeführt worden ist. Verfahrensrechtlich hat die zuständige Behörde nach Artikel 9 der Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 die Befugnis innerhalb von 30 Tagen nach Bestätigung des Erhalts einer gültigen Mitteilung einen negativen Bescheid zu übermitteln, wofür es jedoch in dem Fall der Hinzufügung eines neuen Anwendungsgebiets des Referenzarzneimittels zum bereits zugelassenen Biosimilar keinen Anlass gibt. Im Verfahren ist somit regelhaft von einer Genehmigung der Änderung auszugehen. Dies bestätigt auch die Entscheidungspraxis, in der in keinem Fall eine negative Entscheidung der Zulassungsbehörde über eine Angleichung der Anwendungsgebiete erfolgt ist. Das Verfahren zur Erweiterung der Anwendungsgebiete entspricht somit arzneimittelrechtlich dem auch für Generika einschlägigen Verfahren. Daher ist es angemessen, in der Folge auch für Biosimilars die gesetzliche Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V anzuwenden.</p>	<p>Ergänzt werden die Vorschriften mit den von der EMA herausgegebenen „Biosimilar Guidelines“, in denen die deutlich höheren Anforderungen der Zulassung für die Gruppe der biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel aufgegriffen und fallgruppenspezifisch konkretisiert werden. So statuiert z. B. die „Guideline on similar biological medicinal products“ [1] unter Ziffer 3.1., Spiegelstrich 11: <i>„If biosimilarity has been demonstrated in one indication, extrapolation to other indications of the reference product could be acceptable with appropriate scientific justification.“</i></p> <p>Die „Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues“ [5] konkretisiert zudem unter Ziffer 6: <i>„Additional data are required in certain situations, such as</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>1. the active substance of the reference product interacts with several receptors that may have a different impact in the tested and non-tested therapeutic indications</i></li> <li><i>2. the active substance itself has more than one active site and the sites may have a different impact in different therapeutic indications</i></li> <li><i>3. the studied therapeutic indication is not relevant for the others in terms of efficacy or safety, i.e. is not sensitive for differences in all relevant aspects of efficacy and safety.“</i></li> </ol> <p>Im Zulassungsverfahren ist mit Blick auf die derzeit bestehenden Regelungen und Guidelines demnach nicht von einer bedingungslosen Genehmigung der Extrapolation auf Basis der vorgelegten Daten auszugehen. In der Folge ist es angemessen, wenn für Biosimilars die gesetzliche Regelung des § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V insoweit eingeschränkt wird, dass ein Austausch nur für solche Arzneimittel ermöglicht wird, die mindestens für dieselben Anwendungsgebiete zugelassen sind; in diesem Fall liegt eine entsprechende Prüfung der Sicherheitsdaten durch die Zulassungsbehörde zugrunde.</p>
--	--

3 Verordnung (EU) Nr. 1234/2008 (Zugriff am 31.3.22)

5 European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, Rev 1, 2014 (Zugriff am 31.3.22)

## 2.2 Zu Absatz 2

Arzneimittel, für die eine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die jeweilige Krankenkasse der oder des Versicherten besteht, sollen abgegeben werden, soweit hierzu in Verträgen nach § 129 Absatz 5 SGB V nichts anderes vereinbart ist. Ein Vergleich der Arzneimittelkosten erübrigt sich in diesen Fällen, da die Wirtschaftlichkeit insofern über die Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V mit Wirkung für die Krankenkasse hergestellt wird.

Besteht keine Vereinbarung nach § 130a Absätze 8 und 8a SGB V, soll ein preisgünstiges Arzneimittel abgegeben werden. Im Regelfall wird dies ein im Wesentlichen gleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) sein. Die Bestimmungen des Rahmenvertrags nach § 129 Absatz 2 SGB V bleiben unberührt.

Es wird zudem klargestellt, dass die Möglichkeit für Versicherte gemäß § 129 Absatz 1 Satz 6 SGB V gegen Kostenerstattung auch ein anderes Arzneimittel abweichend zu den Absätzen 1 bis 3 zu erhalten, unberührt bleibt.

## 2.3 Zu Absatz 3

Nach § 40b Absatz 3 kann grundsätzlich eine Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel im Verhältnis eines Referenzarzneimittels zu seinen im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilars) in Apotheken erfolgen. Ebenso könnte die Ersetzung eines im Wesentlichen gleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel im Sinne des Artikels 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG (Biosimilar) durch ein Referenzarzneimittel erwogen werden, sofern dieses preisgünstiger ist.

Position A + B1	Position B2
Darüber hinaus kann eine Umstellung im Verhältnis wesentlich gleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel untereinander ebenso erfolgen, sofern diese mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen sind. Sind verschiedene biotechnologisch hergestellte Arzneimittel mit Bezug auf dasselbe Referenzarzneimittel zugelassen, ist davon auszugehen, dass mit Blick auf die Anforderungen zur Zulassung eines Biosimilars nach Artikel 10 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG im Verhältnis zu einem Referenzarzneimittel durch die Inbezugnahme desselben Referenzarzneimittels eine hinreichende Vergleichbarkeit auch der Biosimilars gegeben ist.	Der einfache und mehrfache Therapiewechsel von Biosimilars untereinander ist bisher nicht untersucht worden. Die Möglichkeit zur Ersetzung kann erst berücksichtigt werden, wenn gute Evidenz vorliegt, die die Unbedenklichkeit der Umstellung der beiden Arzneimittel untereinander belegt.

Die Prüfung der Sachgerechtigkeit einer Ersetzung im Einzelfall bleibt hiervon unberührt.

Zur Prüfung der Voraussetzungen nach § 40b Absatz 3 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 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) abgebildet. Es besteht somit eine Informationsgrundlage zu den regulatorischen Hintergründen. Die Zusammenstellung hat keinen abschließenden Charakter. Mit Eintreten von Biosimilars auf den Markt besteht für die Apotheken auch unabhängig von der Listung in Anlage VIIa die Möglichkeit einer Ersetzung unter Berücksichtigung der Vorgaben unter Absatz 1 bis 3. Die generellen Vorgaben zur Ersetzung wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel nach § 40b Absatz 1 bis 3 bleiben von den Angaben in der Anlage VIIa unberührt.

Auf Verlangen erhält der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 129 Absatz 1a Satz 6 SGB V Einsicht in die Zulassungsunterlagen bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Das Nähere zum Austausch mit den zuständigen Bundesoberbehörden wurde mit Beschluss vom 17. Februar 2022 [6] vorbehaltlich der Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt.

## 2.4 Zu Absatz 4

Die Verpflichtung zur Beratung durch Apotheken bei Abgabe von Arzneimitteln besteht schon nach § 20 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO). 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.

Die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels und zu den Sicherheitsanforderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind grundsätzlich zu beachten.

Der Hinweis zur Beratung wurde ergänzend in die AM-RL übernommen, um deren grundsätzliche Bedeutung bei Biologika-Verordnungen zu verdeutlichen. Auch bei der Abgabe von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln sowie insbesondere bei deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel sind

Position A + B1	Position B2
Information und Beratung ein wichtiger Teil der Therapie, um einerseits die Therapieadhärenz zu fördern sowie Verunsicherung, Anwendungsfehler oder subjektive Effekte wie einen möglichen Nocebo-Effekt zu reduzieren. Diese Faktoren können durch adäquate Aufklärung über die Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Biologikum vermindert oder sogar vermieden werden und müssen nicht dazu führen die Ersetzung zu unterlassen. Diese substitutionsbedingt relevanten Aspekte der Informations- und Beratungspflichten sollten daher bei der	Aufklärung, Schulung und Beratung ein wichtiger Bestandteil der Therapie, um Verunsicherung, Anwendungsfehler, subjektive Effekte (wie einen Nocebo-Effekt) oder eine Abnahme der Therapieadhärenz zu vermeiden. In „Real-World“-Studien hat sich gezeigt, dass bis zu 30 % der Betroffenen nach dem Therapiewechsel die Behandlung mit dem Biosimilar abbrechen [7]. Dieser unerwartet hohe Anteil an Therapieabbrüchen wird vor allem dem sogenannten „Nocebo-Effekt“ zugeschrieben. Als wirksame Maßnahme gegen den Nocebo-Effekt werden jedoch die adäquate Aufklärung, Schulung und Beratung durch den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin angesehen.

6 G-BA, Ergänzung eines Titels im 4. Kapitel – Austausch von Biosimilars, Beschluss vom 17. Februar 2022: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5288/>

7 Kravvariti E, Kitas GD, Mitsikostas DD, et al. Nocebos in rheumatology: emerging concepts and their implications for clinical practice. Nat Rev Rheumatol 2018;14:727–40



<p>Abgabe in der Apotheke besondere Berücksichtigung finden. Die ausdrückliche Hervorhebung sensibilisiert die Apotheken für den Beratungsbedarf und ist zugleich Aufforderung diesem fachgerecht zu begegnen.</p>	<p>Dies muss nunmehr durch die ausgebende Apothekerin oder den ausgebenden Apotheker in einem vertraulichen Rahmen (abgetrennter Raum, um die Privatsphäre zu schützen) erfolgen. Es muss anhand eines Modells die Anwendung des Arzneimittels demonstriert werden. Mittels adäquater Aufklärung, Schulung und Beratung sowie insbesondere auch der Anwendungsdemonstration sollen sowohl eine Verunsicherung der Patienten und Patientinnen als auch Anwendungsfehler vermieden werden.</p>
--	--

Soweit bei einzelnen Patientinnen oder Patienten dennoch eine Gefährdung des Therapieerfolgs insbesondere unter Berücksichtigung von Aspekten der Arzneimitteltherapiesicherheit nicht vermieden werden kann, wird auf die Ausnahmeregelung nach Absatz 5 verwiesen.

Position A +B1	Position B2
	<p>Die Biosimilars der wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimittel stehen von Seiten der Zulassungsbehörde bezüglich der Pharmakovigilanz unter zusätzlicher Überwachung. Um hier die Rückmeldung möglicher Nebenwirkungen dem entsprechenden Präparat zuordnen zu können, müssen die Apotheken nach einem Austausch gewährleisten, dass die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt über das ausgegebene Präparat informiert wird. Dies ermöglicht es der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt zudem an entsprechende Register zu melden. Die Weitergabe dieser patientenbezogenen Daten an den behandelnden Arzt, die behandelnde Ärztin durch die Apotheke kann nur erfolgen, wenn der Patient oder die Patientin ausdrücklich in diese eingewilligt hat.</p>

## 2.5 Zu Absatz 5

Ausnahmen von der Pflicht zur Ersetzung wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel sind nach den allgemeinen Vorgaben der ApBetrO bei unklaren Verordnungen vorgesehen. Können unter Berücksichtigung der Voraussetzungen zur Austauschbarkeit wirkstoffgleicher biotechnologisch hergestellter biologischer Arzneimittel die abzugebenden Arzneimittel nicht eindeutig bestimmt werden

Position B2: (z. B. wenn nur der Wirkstoffname auf dem Rezept vermerkt ist),

darf eine Abgabe ohne vorherige Beseitigung der Unklarheit nicht abgegeben werden. Enthält eine Verschreibung einen für den Abgebenden erkennbaren Irrtum, ist sie nicht lesbar oder ergeben sich sonstige Bedenken, so darf das Arzneimittel nicht abgegeben werden, bevor die Unklarheit beseitigt ist (§ 17 Absatz 5 ApBetrO).

Gemäß § 40 Absatz 3 Satz 2 i. V. m. § 17 Absatz 5 ApBetrO kann bei Vorliegen sonstiger Bedenken unter Berücksichtigung der konkreten Patientensituation ein Absehen von einer Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel durch die Apotheke gerechtfertigt sein. Aspekte, die gegen eine Ersetzung durch ein preisgünstiges wirkstoffgleiches biotechnologisch hergestelltes biologisches Arzneimittel sprechen können, sind insbesondere in der

Vergangenheit aufgetretene Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder Allergien der oder des Versicherten,

Position B2: eine instabile Therapiesituation

sowie Zweifel, dass der oder die Versicherte die Anwendung richtig durchführen kann.

Soweit trotz erfolgter Aufklärung, Schulung und Beratung durch die Apotheke eine patientenindividuelle Gefährdung des Therapieerfolgs durch Nicht-Adhärenz oder Anwendungsfehler nicht vermieden werden kann, kann ein Absehen von einer Ersetzung durch die Apotheke ebenso gerechtfertigt sein wie bei patientenindividuell relevanten Abweichungen der Arzneimittel hinsichtlich der Injektionsvolumina (z. B. Schmerzen bei größeren Volumina), der Handhabung (z. B. eingeschränkte Feinmotorik) und der Packungsausstattung (z. B. vorherige Rekonstitution der Injektionslösung).

### 3. Verfahrensablauf

Über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wurde in einer Arbeitsgruppe beraten, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen über die Änderung von Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

In der Sitzung am 12. April 2022 hat der Unterausschuss Arzneimittel die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und den Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der Unterausschuss hat in seiner Sitzung am 12. April 2022 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	17. Januar 2022 14. Februar 2022 18. Februar 2022 28. Februar 2022 14. März 2022 4. April 2022	Beratung über die Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2022	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerFO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und

vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

**Folgende Organisationen werden angeschrieben:**

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 12. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken