

Update zu Biologika

Austausch oder nicht?

CD | Biologikum, Biosimilar, generischer Austausch, Arzt, Apotheke, kritische Darreichungsform, spezieller Herstellungsweg, Arzneimitteltherapiesicherheit, Adhärenz – das sind nur einige Schlagworte, die im Rahmen der Beschlussfindung rund um den Austausch von Biologika schon länger heiß diskutiert werden. Doch was sind eigentlich die Besonderheiten dieser Arzneistoffe? Und was müssen Apotheken nach aktuellem Rahmenvertrag beachten? Der folgende Beitrag liefert Ihnen ein Update.

Begriffsdefinitionen

Biologika sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, das heißt Arzneimittel, die beispielsweise mithilfe gentechnisch veränderter Zellen oder aus tierischen oder pflanzlichen Zellen mittels eines komplexen Herstellungsprozesses gewonnen werden. Vornehmlich kommen dabei *E.-coli*-Bakterien, CHO(Chinese hamster ovary cells)-Zellen oder Hefen zum Einsatz. Die charakteristischen (Wirk-)Eigenschaften der Biologika werden daher nicht nur aus dem letztlich im Arzneimittel enthaltenen Wirkstoff definiert, sondern ergeben sich auch aus den Ausgangsstoffen und dem Herstellungsprozess, da diese die Struktur und damit die Wirkeigenschaften des Arzneimittels beeinflussen. Dies unterscheidet diese Arzneimittel deutlich von chemisch-synthetischen Arzneimitteln.

Biologika werden für die unterschiedlichsten Indikationen eingesetzt. Beispielsweise werden Insuline biotechnologisch hergestellt, ebenso wie verschiedene Immunmodulatoren, die zur Behandlung von Multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis oder Psoriasis eingesetzt werden. Monoklonale Antikörper fallen ebenfalls in die große Gruppe der Biologika, genauso wie rekombinante Gerinnungsfaktoren. Laut vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.) werden 12% aller bislang zugelassenen Wirkstoffe gentechnisch hergestellt, von den jährlich neu eingeführten Wirkstoffen sind es mittlerweile rund 50%. In Deutschland sind aktuell nach Recherchen des vfa 340 Biopharmazeu-

tika mit 300 Wirkstoffen zugelassen, die gentechnisch hergestellt werden (Stand: 13.06.2022).¹

Auch bei biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln gibt es mittlerweile Nachahmerpräparate, die sich je nach Herstellungsverfahren Bioidentical oder Biosimilar nennen dürfen. Bioidenticals sind, wie der Name schon sagt, identisch zum Referenzprodukt. Dies bedeutet, dass sie aus identischen Ausgangsstoffen in identischem Herstellungsverfahren gewonnen werden. Bei Biosimilars ist zwar der Wirkstoff namensgleich zum Referenzpräparat, Herstellungsweg und Ausgangsstoffe weichen jedoch ab, was auch eine abweichende Struktur zur Folge haben kann. Eine Liste über alle derzeit zentralisiert in der EU zugelassenen Biosimilars findet sich auf der Website des vfa.



Übersicht über zentralisiert in der EU
zugelassene Biosimilars:

www.DAPdialog.de/7012

Besonderheiten der Biologika

Aufgrund der Eigenschaften der biotechnologisch hergestellten Wirkstoffe gibt es auch bei der Lagerung und Anwendung der Biologika besondere Herausforderungen: In vielen Fällen müssen diese Fertigarzneimittel kühl gelagert werden, teils sind sie kühlkettenpflichtig. Dies muss sowohl von Hersteller, Großhandel und Apotheke als auch vom Patienten berücksichtigt werden, damit die Wirkstoffe nicht zersetzt und damit unwirksam werden.

Wegen der großen und komplexen Moleküle ist eine orale Anwendung in der Regel nicht möglich, sodass die Verabreichung unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes, häufig in Form einer Injektion, erfolgt. Viele Fertigarzneimittel sind in Devices verpackt, die eine Selbstanwendung durch den Patienten zuhause ermöglichen, doch dies erfordert in jedem Fall eine sorgfältige Schulung. Einerseits gilt es, den Patienten eventuelle Vorbehalte gegenüber Injektionen zu nehmen,

andererseits muss die Anwendung korrekt erfolgen, um die Wirksamkeit der Therapie gewährleisten zu können. Da sich (Fertig-)Spritzen durchaus untereinander von Arzneimittel zu Arzneimittel unterscheiden und verschiedene Schritte bei jeder Injektion durchzuführen sind, ist die Beratung in der Apotheke unerlässlich. Die Diskussion um die verschiedenen Devices ist demnach auch ein zentraler Bestandteil der Austauschsituation.

Austauschsituation nach Rahmenvertrag

Bislang können Biologika nach den Vorgaben des Rahmenvertrags nur eingeschränkt ausgetauscht werden:

Nach § 2 Abs. 7 Rahmenvertrag gelten Original und darauf bezugnehmend zugelassene Importe als identische Präparate. Dies gilt auch für Biologika, daher ist ein Austausch auch hier zwischen Original und zugehörigen Importen erlaubt.

Außerdem können Bioidenticals, also Biologika, die aus identischen Ausgangsstoffen unter identischen Herstellungsbedingungen erzeugt werden, gegeneinander ausgetauscht werden. In § 9 Abs. 3a Rahmenvertrag sind die Details definiert: *„[...] Wirkstoffgleich sind auch biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden; die Verpflichtung der Apotheke zur Berücksichtigung dieser Arzneimittel bei der Auswahl besteht für in Anlage 1 in der jeweils gültigen Fassung als untereinander wirkstoffgleich aufgeführte Arzneimittel. Sind nicht biotechnologisch hergestellte Arzneimittel Bezug nehmend auf ein biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel zugelassen, gelten diese Arzneimittel untereinander und zu ihrem Referenzarzneimittel ebenfalls als wirkstoffgleich.“*

Dies gilt demnach (bislang) nur für eine Auswahl an Präparaten, die in Anlage 1 des Rahmenvertrags aufgeführt werden. Aktuell sind dort für verschiedene Wirkstoffe die in der Tabelle genannten Präparate gelistet.

Sind Biologika als austauschbar definiert, so gilt auch hier die klassische Abgabefolge des Rahmenvertrags: Zunächst ist nach § 11 Rahmenvertrag zu prüfen, ob ein Rabattvertrag bei der vorliegenden Krankenkasse zu beachten ist. Ist dies nicht der Fall oder kann der Rabattvertrag nicht bedient werden, so muss – sofern es austauschbare Bioidenticals nach Anlage 1 gibt – eines der vier preisgünstigsten Präparate abgegeben werden, so definiert es § 12 Abs. 1 Rahmenvertrag. Stehen nur

Wirkstoff	Arzneimittel	Anzuwenden seit
Bevacizumab	Alymsys	01.06.2021
	Oyavas	01.06.2021
Epoetin alfa	Abseamed	01.10.2011
	Binocrit	01.10.2011
	Epoetin alfa Hexal	01.10.2011
Epoetin zeta	Retacrit	01.10.2011
	Silapo	01.10.2011
Epoetin theta	Biopoin	01.06.2015
	Eporatio	01.06.2015
Filgrastim	Ratiograstim	01.06.2015
	Tevagrastim	01.06.2015
Filgrastim	Filgrastim Hexal	01.06.2015
	Zarzio	01.06.2015
Filgrastim	Accofil	01.06.2015
	Grastofil	01.06.2015
Infliximab	Inflectra	01.06.2015
	Remsuma	01.06.2015
Interferon beta-1b	Betaferon	01.10.2011
	Extavia	01.10.2011
Pegfilgrastim	Pelmeg	01.11.2020
	Cegfila	01.11.2020
Rituximab	Truxima	15.03.2020
	Blitzima	15.03.2020
Teriparatid	Movymia	01.11.2019
	Terrosa	01.11.2019

Tab.: Austauschbare Biologika nach Anlage 1 des Rahmenvertrags, Stand 01.06.2021

Original oder Import zur Auswahl, so greift § 13 Rahmenvertrag und die Apotheke kann unter Berücksichtigung des Preisankers zwischen diesen Präparaten wählen. Bei Biologika gibt es beim Vergleich Original versus Import dabei noch eine Besonderheit: Aufgrund der besonderen Eigenschaften sind Biologika nicht Bestandteil des importrelevanten Marktes.

§ 13 Abs. 1 Rahmenvertrag:

„Der importrelevante Markt besteht aus den Fertigarzneimitteln im Auswahlbereich nach § 9 Absatz 1 (solitärer Markt) und aus Arzneimitteln nach § 9 Absatz 2 Satz 2 (Mehrfachvertrieb), bei denen die Abgabe eines rabattierten Fertigarzneimittels nach § 11 nicht möglich ist. Gemäß § 129 Absatz 1 Satz 10 SGB V sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel und antineoplastische Arzneimittel zur parenteralen Anwendung ab dem Tag der Verkündung des ‚Gesetzes zur Errichtung des Implantateregisters Deutschland und zu weiteren Änderungen des Fünften Buches Sozialgesetzbuch‘ nicht Gegenstand des importrelevanten Marktes. Für diese Arzneimittel gelten die Regelungen nach Absatz 2 Sätze 1 bis 5.“

Daher fließt die Abgabe von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln nicht in das Einsparziel der

Apotheke mit ein und die Apotheke ist nicht dazu verpflichtet, bevorzugt preisgünstige Importe abzugeben.

Achtung unklare Verordnung

Das Augenmerk sollte bei Biologika auf die Form der Verordnung gelegt werden. Aufgrund der besonderen Austauschsituation ist bei Biologika eine reine Wirkstoffverordnung nicht möglich. Verordnet der Arzt beispielsweise nur unter dem Wirkstoffnamen ein Filgrastim-Präparat, so ist für die Apotheke nicht ersichtlich, von welchem Präparat sie bei der Abgabeentscheidung ausgehen muss. Es gibt, wie aus der Tabelle abzulesen ist, mehrere Gruppen von Filgrastim-Präparaten, die aber nicht alle untereinander austauschbar sind. Falls der Arzt dennoch solch eine Verordnung ausstellt, muss die Apotheke diese vor der Abgabe spezifizieren lassen: Nach Rücksprache mit dem Arzt darf die Apotheke die für eine eindeutige Verordnung notwendigen Angaben selbst ergänzen, abgezeichnet mit Datum und Kürzel. Nur so kann die Abgabesituation korrekt beurteilt werden.

Ersteinstellung/Umstellung beim Arzt

Da Nachahmerpräparate auch bei Biologika in vielen Fällen günstiger sind als die Originalpräparate, gibt es hier schon seit langem die Diskussion, wie auch in diesem Bereich die Ein- bzw. Umstellung der Patienten auf kostensparende Therapeutika unterstützt werden kann. Der G-BA wurde beauftragt, für die Ärzte Hinweise zu einer wirtschaftlichen Verordnungsweise von Biosimilars zu erarbeiten.² In § 40a der Arzneimittel-Richtlinie sind die entsprechenden Hinweise für die Verordnung durch den Arzt zu finden: Patienten sollen demnach durch den Arzt auf ein wirtschaftliches biotechnologisches Arzneimittel ein- bzw. umgestellt werden. Arzneimittel mit Rabattverträgen gelten dabei ausdrücklich als wirtschaftlich. Eine Umstellung kann nur erfolgen, wenn das neue Arzneimittel für die Anwendung in der vorgesehenen Indikation zugelassen ist und wenn der Patient über die Umstellung informiert und soweit erforderlich für ein neues Device durch den Arzt geschult wird. Je nach Patient darf sich der Arzt aber auch gegen eine Umstellung entscheiden, wenn individuelle Gründe dagegensprechen.³ Die Anlage VIIa der AM-RL gibt einen Überblick über „biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel nach § 129 Absatz 1a Satz 3 SGB V“. Dementsprechend handelt es sich um eine Übersicht von Originalpräparaten sowie zugehörigen Biosimilars, welche jedoch keinen abschließenden Charakter hat. Außerdem macht diese Übersicht keine

Angaben dazu, ob die in einer Zeile genannten Präparate die gleichen Anwendungsgebiete aufweisen.⁴

Automatischer Austausch in der Apotheke?

Nachdem Ärzte diese Vorgaben nun schon seit November 2020 umsetzen müssen, soll auch eine automatische Substitution von Biologika in der Apotheke kommen. Doch die Fragezeichen diesbezüglich sind groß. Dazu sollte der G-BA bis August dieses Jahres Vorgaben entwickeln, unter welchen Voraussetzungen ein Austausch in der Apotheke stattfinden kann. Eine Beschlussvorlage (Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens) wurde Ende April vom G-BA vorgelegt, aus der Folgendes hervorgeht:⁵

- In Apotheken soll verpflichtend eine automatische Substitution von Biosimilars stattfinden, wenn es preisgünstige oder rabattierte Biosimilars zum verordneten Präparat gibt.
- Die genauen Voraussetzungen (Zulassung für ein gleiches Anwendungsgebiet oder mindestens für die Anwendungsgebiete des verordneten Arzneimittels) sind noch offen. Die Anlage VIIa dient auch hier als Übersicht, welche Präparate als im Wesentlichen gleich gelten.
- Ein Aut-idem-Kreuz verbietet den Austausch.
- Die Apotheke muss beim Austausch im Beratungsgespräch sicherstellen, dass der Patient mit der Umstellung einverstanden ist und das neue Arzneimittel und gegebenenfalls das neue Device ordnungsgemäß anwenden kann.
- Noch offen ist, ob die Apotheke den Arzt über eine Umstellung immer informieren muss, dafür müsste der Patient in die Weitergabe seiner personenbezogenen Daten einwilligen.
- Grundsätzlich hat die Apotheke die Möglichkeit, einen Austausch auch bei Biologika durch Pharmazeutische Bedenken zu verhindern.

Seither wird dies kontrovers diskutiert. Während auf der einen Seite ein Austausch in der Apotheke als wenig problembehaftet betrachtet und im Sinne der Wirtschaftlichkeit als sinnvoll bewertet wird, werden auf der anderen Seite Bedenken hinsichtlich der automatischen Austauschbarkeit geäußert, vor allem aufgrund der besonderen Eigenschaften der Biologika, der besonderen Lagerbedingungen und der speziellen Devices. Zudem sorgt der Passus, dass die Apotheke den Arzt über jeden einzelnen Austausch informieren soll, für Aufregung. Hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit ist festzuhalten, dass bereits jetzt die Verordnungsquote von Biosimilars kontinuierlich ansteigt und auch im Bereich der Biologika zahlreiche Rabattverträge

abgeschlossen wurden, die eine wirtschaftliche Versorgung stützen.^{6,7}

Letztlich bleibt abzuwarten, ob und wie der vorliegende Beschlusstext des G-BA angepasst wird und ob dann auch die im Rahmenvertrag für die Abgabe in der Apotheke geregelten Vorgaben angepasst werden. Bis zum Druckschluss des vorliegenden DAP Dialogs war dies noch nicht klar. Bis dahin gelten die bisherigen Regelungen, dass nur Biologika der Anlage 1 des Rahmenvertrags (die sogenannten Bioidenticals) gegeneinander ausgetauscht werden dürfen. Festzuhalten ist in jedem Fall, dass die Apotheke die letzte Instanz bei der Versorgung der Patienten ist, die auch eine Entscheidung für oder gegen den Austausch treffen kann. In der Apotheke wird das Beratungsgespräch Aufklärung bringen, ob der Patient bereit ist für einen Austausch, vor allem wenn es nicht um die Ersteinstellung, sondern um eine Umstellung von einem bereits bekannten Präparat geht. Meistens liegt bei den Betroffenen eine kritische Indikation vor und die Darreichungsform ist oft erklärungsbedürftig – dies allein sind zwei gute Gründe, um einen Austausch durch Pharmazeutische Bedenken zu unterbinden.

- 1 vfa: Zugelassene gentechnische Arzneimittel in Deutschland; <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html>; abgerufen am 23.06.2022
- 2 G-BA: Biologika und Biosimilars: Austauschbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln; <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/biologika-biosimilars/>; abgerufen am 23.06.2022
- 3 G-BA: AM-RL; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2833/AM-RL_2022-02-17_ik-2022-06-01_AT-29-04-2022-B3.pdf; abgerufen am 23.06.2022
- 4 G-BA: Anlage VII a AM-RL: Biotechnologisch hergestellte biologische Referenzarzneimittel und im Wesentlichen gleiche biotechnologisch hergestellte biologische Arzneimittel (Biosimilars); https://www.g-ba.de/downloads/83-691-719/AM-RL-VIIa-Biosimilars_2022-03-01.pdf; abgerufen am 23.06.2022
- 5 G-BA: Beschluss Arzneimittel-Richtlinie: Einleitung eines Stimmungsverfahrens – § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken; <https://www.g-ba.de/beschluesse/5381/>; abgerufen am 23.06.2022
- 6 DAZ: Hersteller lehnen Biosimilar-Austauschpflicht in Apotheken ab; <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/05/20/hersteller-lehnen-biosimilar-austauschpflicht-in-apotheken-ab/chapter.all>; abgerufen am 23.06.2022
- 7 Stellungnahme der ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (in Abstimmung mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)) vom 16. Mai 2022 zum Richtlinienentwurf der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) § 40b (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln durch Apotheken vom 12. April 2022; https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjtWm-XnMP4AhVB8LsIHTdVBUYQFnoEAcQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.abda.de%2Ffileadmin%2Fuser_upload%2Fassets%2FStellungnahmen%2F2022%2F20220516_ABDA-Stellung-ABDA-AMK_G-BA_AM-RL-Biologika.pdf&usq=AOwWaw3lEnh1OuYxQSnH0mzrcW5; abgerufen am 23.06.2022

DAP Arbeitshilfen für die Praxis



DAP-Arbeitsbuch

Kompendium zur Rezeptbelieferung

- 1. Auflage inklusive 6. Aktualisierungslieferung 2022
- 294 Seiten mit 39 farbigen Arbeitshilfen, 21,0 x 29,7 cm
- 1 Ringordner, zur Fortsetzung
- Deutscher Apotheker Verlag
- ISBN 978-3-7692-7846-0

Der Schritt-für-Schritt-Begleiter

Das DAP-Arbeitsbuch ist eine Weiterentwicklung der bekannten Arbeitshilfen des **DeutschenApothekenPortals**.

Inhalt des DAP-Arbeitsbuches:

- ▶ Aktuelle DAP Arbeitshilfen komplett überarbeitet
- ▶ Kassenrezept-Check sowie Betäubungsmittelrezept-Check
- ▶ Umfassende Erläuterungen zu jeder Arbeitshilfe
- ▶ Ergänzt durch FAQ aus der Praxis

Jetzt auf www.deutscher-apotheker-verlag.de inklusive 6. Ergänzungslieferung erhältlich!