

Begutachtungsanleitung

Festbetragsarzneimittel

Stand: 03.02.2014

(mit redaktionellen Änderungen vom April 2022)

Soweit im Text Substantive verwendet werden, für die männliche und weibliche Wortformen existieren, sind je nach inhaltlichem Zusammenhang beide Formen gemeint, auch wenn aus Gründen der vereinfachten Lesbarkeit lediglich die männliche Form Anwendung findet.

Die Begutachtungsanleitung wurde vom GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) am 3. Februar 2014 als Richtlinie nach § 282 Abs. 2 Satz 3 SGB V erlassen.

Herausgeber:

Medizinischer Dienst Bund
Theodor-Althoff-Straße 47
45133 Essen
Tel.: 0201 / 8327 0
Fax: 0201 / 8327 100
E-Mail: office@md-bund.de
Internet: <http://www.md-bund.de>

Vorwort

Arzneimittel-Festbeträge sind Erstattungshöchstgrenzen, bis zu denen die Krankenkassen die Kosten für ärztlich verordnete Arzneimittel übernehmen. Sie werden jeweils für Gruppen vergleichbarer Arzneimittel nach gesetzlich vorgegebenen Kriterien festgesetzt.

Zunehmend sehen sich die gesetzlichen Krankenkassen mit Kostenübernahmebegehren für Aufzahlungen von Arzneimitteln, dessen Preise den jeweiligen Festbetrag übersteigen, konfrontiert. Der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zu Folge tragen die Krankenkassen die Kosten für Festbetragsarzneimittel grundsätzlich nur bis zur Höhe dieses Betrages. Die Leistungsbegrenzung auf den Festbetrag greife jedoch in einem „atypischen Ausnahmefall“ nicht. In sehr eng begrenzten Ausnahmekonstellationen haben Versicherte somit einen Anspruch auf Übernahme der Aufzahlung durch ihre Krankenkasse.

Die Begutachtungsanleitung greift die vom BSG entwickelten Kriterien zur Beurteilung einer solchen Ausnahmefallgestaltung auf und leitet hieraus konkrete Umsetzungsschritte ab. Neben den Anforderungen an den Schweregrad einer nachweislich durch ein Festbetragsarzneimittel verursachten Nebenwirkung ist insbesondere das Austesten anderer zum Festbetrag verfügbarer Arzneimittel sowie die Klärung der Kausalität unter Berücksichtigung weiterer Lebensumstände zu nennen.

Aktuelle Sozialgerichtsurteile zur Übernahme von Aufzahlungen für Festbetragsarzneimittel zeigen, dass Gerichte strukturierten und sorgfältig aufbereiteten sozialmedizinischen Begutachtungen einen hohen Stellenwert beimessen.

Ziel der Begutachtungsanleitung Festbetragsarzneimittel ist,

- die Zusammenarbeit zwischen Krankenkassen und dem MDK auf diesem Begutachtungsfeld zu regeln und
- eine einheitliche Begutachtung in der MDK-Gemeinschaft zu gewährleisten.

Der GKV-Spitzenverband wird den Krankenkassen und MDK-Gutachtern ihm bekannt gemachte, aktuelle Sozialgerichtsurteile zur Kostenübernahme von Aufzahlungen zugänglich machen.

Die Erarbeitung der Begutachtungsanleitung erfolgte in Zusammenarbeit zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Sozialmedizinischen Expertengruppe 6 „Arzneimittelversorgung“ der MDK-Gemeinschaft. Sofern sich die hierin enthaltenen Internet-Links ändern, werden sie in Abstimmung zwischen den Verfassern als redaktionelle Änderungen ohne erneute Richtlinien-Verabschiedung nach § 282 Abs. 2 Satz 3 SGB V aktualisiert.

Dr. Doris Pfeiffer
Vorsitzende des Vorstands
GKV-Spitzenverband

Dr. Peter Pick
Geschäftsführer
MDS

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
Az.	Aktenzeichen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMV-Ä	Bundemantelvertrag Ärzte
BSG	Bundessozialgericht
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
EPO	Erythropoietin, Synonym: Erythropoetin, Epoetin
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Anteil des an Glukose gebundenen Hämoglobins
HIV	Human Immuno Deficiency Virus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
ICH	International Conference on Harmonisation
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Anteil des LDL am Cholesterin
MBO-Ä	(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte
mwN	mit weiteren Nachweisen
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
Rn.	Randnummer
Rev.	Revision
RKI	Robert Koch-Institut
SFB	sozialmedizinische Fallberatung
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SmPC	Summary of Product Characteristics
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Glossar

Die bei der Verordnung von Arzneimitteln in der gesetzlichen Krankenversicherung verwendeten Begriffe sind nachfolgend kurz erläutert und die gesetzliche Grundlage benannt.

Begriff	Erläuterung	Grundlage
Aufzahlung	Übersteigt der Preis eines Arzneimittels den Festbetrag, ist der Versicherte zur Übernahme der Aufzahlung (Mehrkosten) in Höhe der Differenz zwischen Apothekenverkaufspreis und Festbetrag verpflichtet. Bei der Verordnung eines aufzahlungspflichtigen Arzneimittels muss der Arzt gemäß § 73 Abs. 5 Satz 3 SGB V hierauf hinweisen.	§ 31 Abs. 2 Satz 1 SGB V
Erstattungsbetrag	Erstattungsbeträge sind von Festbeträgen zu unterscheiden: Seit 2011 ist der GKV-Spitzenverband beauftragt, auf der Grundlage einer frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit pharmazeutischen Unternehmen für neue, nicht festbetragsfähige Arzneimittel mit Wirkung für alle Krankenkassen Erstattungsbeträge zu vereinbaren.	§ 130 b SGB V § 35 a SGB V
Festbetrag	Festbeträge sind Erstattungshöchstgrenzen, zu denen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für verordnete Arzneimittel übernehmen. Sie werden nach der Festbetragsgruppenbildung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss vom GKV-Spitzenverband festgesetzt.	§ 31 Abs. 2 Satz 1 SGB V § 35 SGB V
Festbetragsstufe	Unterschieden werden drei Stufen von Festbetragsgruppen: Stufe 1: Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen Stufe 2: Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen Stufe 3: Arzneimittel mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen	§ 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V
Mehrkosten	Synonym für Aufzahlung	
Zuzahlung	Versicherte ab dem vollendeten 18. Lebensjahr haben zu jedem zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Arznei- und Verbandmittel eine Zuzahlung zu leisten. Diese beträgt 10 v. H. des Abgabepreises, mindestens jedoch 5 Euro und höchstens 10 Euro.	§ 61 SGB V
Zuzahlungsfreistellung	Der GKV-Spitzenverband kann Arzneimittel, die mit einem gesetzlich bestimmten Mindestpreisabstand zum jeweiligen Festbetrag im Handel sind, von der gesetzlichen Zuzahlung nach § 61 SGB V freistellen, wenn hieraus Einsparungen für die gesetzlichen Krankenkassen zu erwarten sind.	§ 31 Abs. 3 Satz 4 SGB V

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
GLOSSAR	5
1 EINLEITUNG	8
2 RECHTLICHE UND SOZIALMEDIZINISCHE GRUNDLAGEN	9
2.1 Rechtliche Grundlagen der Versorgung mit Arzneimitteln	9
2.1.1 Festbetragsgruppenbildung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss	9
2.1.2 Festbetragsfestsetzung durch den GKV-Spitzenverband	11
2.1.3 Keine Verordnung von Festbetragsarzneimitteln auf Privatrezept	12
2.1.4 Abgabe von Arzneimittelmustern	13
2.1.5 Rechtsprechung zum atypischen Einzelfall	14
2.1.5.1 BSG-Urteil vom 01.03.2011	14
2.1.5.2 BSG-Urteil vom 03.07.2012 zum atypischen Einzelfall	15
2.2 Sozialmedizinische Aspekte zum Begutachtungsanlass	18
2.2.1 Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen	18
2.2.2 Generische Arzneimittel	20
2.2.3 Informationsbeschaffung	23
2.2.3.1 Recherche nach Festbetragsarzneimitteln	23
2.2.3.2 Recherche nach Hilfsstoff-Alternativen	24
2.2.3.3 Recherche nach patientenrelevanten Nutzenparametern	25
2.3 Kriterien und Maßstäbe zur Begutachtung	29
2.3.1 Arbeits- und Bewertungsschritte	29
3 ZUSAMMENARBEIT KRANKENKASSE / MEDIZINISCHER DIENST IN DER EINZELFALLBEGUTACHTUNG	47
3.1 Fallbearbeitung, Fallauswahl und Einleitung der sozialmedizinischen Fallberatung durch die Krankenkasse	47
3.2 Sozialmedizinische Fallberatung	48
4 GUTACHTEN	49
4.1 Begutachtung nach Aktenlage	49

4.2 Gutachten mit persönlicher Befunderhebung	50
4.3 Gliederungspunkte des Gutachtens	50
5 VORGEHEN BEI WIDERSPRUCH	51
6 ERGEBNISMITTEILUNG	51
7 SONSTIGES	51
8 ANLAGEN	52
8.1 Arztfragebogen zur Übernahme von Mehrkosten bei Festbetragsarzneimitteln	52
8.2 Verordnungen	54
8.3 Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen	56
ANHANG I: BSG-URTEIL VOM 01.03.2011, AZ.: B 1 KR 10/10 R	57
ANHANG II: BSG-URTEIL VOM 03.07.2012, AZ.: B 1 KR 22/11 R	81

1 Einleitung

Die Festbetragsregelung trägt maßgeblich zur finanziellen Stabilität der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bei. Arzneimittelfestbeträge gelten für alle gesetzlich Versicherte und fördern den Wettbewerb um niedrige Preise, ohne die therapeutisch notwendige Arzneimittelauswahl einzuschränken. Der Festbetrag eines Arzneimittels ist der maximale Betrag, den die GKV für dieses Arzneimittel bezahlt. Senkt der pharmazeutische Unternehmer seinen Preis nicht auf den Festbetrag ab, tragen die Versicherten die Differenz zum Festbetrag entweder selbst oder der Arzt verordnet ein anderes therapeutisch gleichwertiges Arzneimittel ohne Aufzahlung.

Für die Bildung von Festbeträgen bestimmt zunächst der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. Auf dieser Grundlage erfolgt die Festbetragsfestsetzung durch den GKV-Spitzenverband. Seit ihrer Einführung im Jahr 1989 wurde die Festbetragsregelung immer wieder von pharmazeutischen Unternehmen beklagt. Inzwischen haben alle zuständigen obersten Gerichte auf nationaler wie europäischer Ebene die Festbetragsregelung verfassungs-, kartell- und sozialrechtlich bestätigt.

Vermeehrt klagen Versicherte gegen ihre Krankenkassen auf Übernahme der Aufzahlung für die Verordnung eines Arzneimittels, dessen Preis den Festbetrag übersteigt. Das Bundessozialgericht hat in zwei Entscheidungen vom 01.03.2011 (Az.: B 1 KR 10/10 R) und insbesondere vom 03.07.2012 (Az.: B 1 KR 22/11 R) bestätigt, dass die Krankenkassen grundsätzlich für Arzneimittel, für die ein Festbetrag festgesetzt ist, die Kosten nur bis zur Höhe dieses Betrages tragen. Die Leistungsbegrenzung auf den Festbetrag greife aber in einem „atypischen Ausnahmefall“ nicht, wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist. Versicherte haben danach in besonderen, sehr eng begrenzten Ausnahmekonstellationen einen Anspruch auf Übernahme der Aufzahlung durch ihre Krankenkasse.

In vielen Fällen stellen Versicherte Anträge auf Übernahme der Aufzahlungen bei den Krankenkassen. Zur Klärung der medizinischen Sachverhalte richten Krankenkassen Begutachtungsaufträge nach § 275 SGB V an den Medizinischen Dienst.

Ziel dieser Anleitung ist, den Anlass und die Inhalte der Begutachtung sowie Art und Umfang der Instrumente darzustellen, die für eine erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen Medizinischem Dienst und Krankenkasse wesentlich sind. Zu nennen sind insbesondere:

- rechtliche Rahmenbedingungen,
- einheitliche Kriterien und Maßstäbe der Begutachtung,
- organisatorische Rahmenbedingungen der Zusammenarbeit,
- Art und Inhalte der Gutachten sowie Dokumentationsanforderungen.

2 Rechtliche und sozialmedizinische Grundlagen

Im Zusammenhang mit der Beratung der Krankenkassen und der Begutachtung von Festbetragsarzneimitteln durch den Medizinischen Dienst sind verschiedene Rechtsgrundlagen zu beachten, u. a. die Regelungen des SGB V, die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses und die aktuelle Sozialrechtsprechung (Kapitel 2.1). Weiterhin sind auch sozialmedizinisch relevante Aspekte und die Informationsbeschaffung von Bedeutung (Kapitel 2.2). Die Begutachtung umfasst die systematische Erfassung und Beurteilung der medizinischen Befunde (Kapitel 2.3).

2.1 Rechtliche Grundlagen der Versorgung mit Arzneimitteln

Nach § 27 Abs. 1 Nr. 3 SGB V haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen oder zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Die Krankenbehandlung umfasst auch die Versorgung mit Arzneimitteln.

Dieser Anspruch ist jedoch durch § 31 Abs. 2 SGB V begrenzt, wonach die Krankenkasse die Kosten für ein Arzneimittel, für das ein Festbetrag nach § 35 SGB V festgesetzt ist, nur bis zur Höhe dieses Betrages trägt. Nach § 12 Abs. 2 SGB V erfüllt die Krankenkasse ihre Leistungspflicht mit dem Festbetrag. Überschreitet der Apothekenabgabepreis den Festbetrag, muss der Versicherte die Differenz zwischen Apothekenverkaufspreis und Festbetrag (Mehrkosten bzw. Aufzahlung) selbst tragen. Bei der Verordnung eines Arzneimittels, dessen Apothekenabgabepreis den Festbetrag übersteigt, muss der Arzt gesetzlich Krankenversicherte über die sich aus seiner Verordnung ergebende Pflicht zur Übernahme der Mehrkosten (Aufzahlung in Höhe der Differenz zwischen Apothekenverkaufspreis und Festbetrag) hinweisen (§ 73 Abs. 5 SGB V).

Diese Aufzahlungen sind zu unterscheiden von der zusätzlich zu entrichtenden gesetzlichen Zuzahlung nach § 61 SGB V, von der Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren generell und chronisch Kranke nach § 62 SGB V befreit sind.

2.1.1 Festbetragsgruppenbildung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss

Festbeträge werden in einem zweistufigen Verfahren festgelegt: Zunächst bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. Unterschieden werden drei Stufen von Festbetragsgruppen (§ 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V):

- Stufe 1: Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen
- Stufe 2: Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen
- Stufe 3: Arzneimittel mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

Die gesetzlichen Vorgaben des § 35 SGB V stellen ausdrücklich auf die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen ab. Daraus ergibt sich bereits, dass

- eine Übereinstimmung aller zugelassenen Indikationen der von einer Festbetragsgruppe umfassten Arzneimittel nicht vorgesehen ist und
- die „Austauschbarkeit“ kein Kriterium der Festbetragsgruppenbildung ist.

Für die Bildung von Festbetragsgruppen sind für den G-BA folgende Kriterien maßgebend:

- Gruppen der Stufe 1:
Bei der Gruppenbildung für Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen sind Bioverfügbarkeitsunterschiede zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind. Ein Arzneimittel ist wegen seiner – im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Präparaten – unterschiedlichen Bioverfügbarkeit dann „für die Therapie bedeutsam“, wenn es zur Behandlung von Versicherten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist.
- Gruppen der Stufe 2:
Als Ausgangspunkt für die Feststellung der Vergleichbarkeit von pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen wird die anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation der WHO (ATC-Code) als „Aufgreifkriterium“ herangezogen. Zudem prüft der G-BA die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Gesichtspunkten. Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit wird daran festgemacht, dass Wirkstoffe über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind.
- Gruppen der Stufe 3:
Maßgebend für die Gruppenbildung ist die Vergleichbarkeit der therapeutischen Wirkung. Wirkstoffe haben eine therapeutisch vergleichbare Wirkung, wenn sie für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind.

Die Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 müssen zudem gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Ausgenommen von der Gruppenbildung sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten (§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Das Nähere zur Gruppenbildung hat der G-BA in seiner Verfahrensordnung (4. Kapitel, §§ 16 bis 31) beschrieben:

<https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>¹

¹ Zugriff am 12.04.2022.

Die Anforderungen an den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung sind hoch. Der Nachweis erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung insbesondere direkter klinischer Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten gegenüber anderen Arzneimitteln der Gruppe nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin (§ 35 Abs. 1b Satz 4 und 5 SGB V). Eine therapeutische Verbesserung liegt vor, wenn das Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung muss der pharmazeutische Unternehmer entsprechende Unterlagen einreichen. Arzneimittel, für die eine solche therapeutische Verbesserung nachgewiesen wurde, werden nicht in eine Festbetragsgruppe einbezogen (§ 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Hieraus folgt bereits, dass nicht jeder irgendwie geartete Vorteil eines Arzneimittels oder Wirkstoffs einen Anspruch auf eine aufzahlungsfreie Versorgung begründen kann.

Den Entscheidungen des G-BA zur Bildung von Festbetragsgruppen geht ein gesetzlich vorgeschriebenes Stellungnahmeverfahren voraus. Hierbei erhalten Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller Gelegenheit, ihre Positionen zu der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe darzulegen. Die eingebrachten Argumente sowie die Auseinandersetzung des G-BA mit den Stellungnahmen dokumentiert der G-BA in der sogenannten „Zusammenfassenden Dokumentation“ zu seinen Beschlüssen:

<https://www.g-ba.de/beschluesse/zum-unterausschuss/2/>²

Der G-BA kann auch in seinen Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Entscheidungen über die Eingruppierung neuer, pharmakologisch-therapeutisch mit Festbetragsarzneimitteln vergleichbarer Wirkstoffe in die entsprechende Festbetragsgruppe treffen.

Die Kriterien sowie die Richtigkeit der Festbetragsgruppenbildung sind nicht Gegenstand der Prüfung durch die Gutachterin/den Gutachter des Medizinischen Dienstes.

2.1.2 Festbetragsfestsetzung durch den GKV-Spitzenverband

Der GKV-Spitzenverband setzt für durch den G-BA gebildete Festbetragsgruppen einen Festbetrag fest. Gemäß § 35 Abs. 5 Satz 2 SGB V sollen Festbeträge einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und sich dazu an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten ausrichten. Die Höhe des jeweiligen Festbetrags ist ebenfalls gesetzlich bestimmt. Danach müssen mindestens 20 Prozent der Verordnungen und 20 Prozent der Packungen zum Festbetrag verfügbar sein (§ 35 Abs. 5 Satz 5 SGB V).

² Zugriff am 12.04.2022.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlicht 14-tägig die vom GKV-Spitzenverband erstellten Übersichten über sämtliche Festbetragsarzneimittel auf seinen Internetseiten (§ 35 Abs. 8 SGB V):

https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbeträge-und-Zuzahlungen/_node.html³

Der GKV-Spitzenverband stellt im Internet eine Übersicht aller Beschlüsse zu Festbetragsfestsetzungen bereit. Diese Übersicht gibt einen Überblick über alle Festbetragsgruppen und die jeweils umfassten Einzelwirkstoffe:

http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge/festbeträge.jsp⁴

Zusätzlich kann der GKV-Spitzenverband besonders preisgünstige Arzneimittel, die mit einem gesetzlich bestimmten Mindestpreisabstand zum jeweiligen Festbetrag im Handel sind, von der gesetzlichen Zuzahlung freistellen, wenn hieraus Einsparungen für die gesetzlichen Krankenkassen zu erwarten sind (§ 31 Abs. 3 Satz 4 SGB V).

Der GKV-Spitzenverband stellt auf seinen Internetseiten 14-tägig Übersichten sämtlicher gemäß § 31 Abs. 3 Satz 4 SGB V von der Zuzahlung freigestellter Arzneimittel bereit:

https://www.gkv-spitzenverband.de/service/versicherten_service/befreiungsliste_arzneimittel/befreiungsliste_arzneimittel.jsp⁵

2.1.3 Keine Verordnung von Festbetragsarzneimitteln auf Privatrezept

Gelegentlich erhalten Krankenkassen von Antragstellern ein Privatrezept, aufgrund dessen die Mehrkostenübernahme oder die Übernahme der gesamten Kosten begehrt wird.

Für die Verordnung von Arzneimitteln in der gesetzlichen Krankenversicherung ist grundsätzlich das Muster 16 der Vordruckvereinbarung zu verwenden (vgl. Nr. 2.16. der Vereinbarung über Vordrucke für die vertragsärztliche Versorgung). Die Vordruckvereinbarung ist als Teil des Bundesmantelvertrags - Ärzte (§ 1 Abs. 3 BMV-Ä, Stand: 01.10.2013) verbindlich. Bei der Verordnung von Arzneimitteln muss der Vertragsarzt also u. a. die Vorschriften über die Ausstellung von Rezepten in der Vordruckvereinbarung beachten.

Der Verordnungsvordruck Muster 16 (Arzneiverordnungsblatt) ist auch zu verwenden, wenn ein Versicherter für ein verordnetes Arzneimittel Kostenerstattung in Anspruch nehmen will (§ 25a Abs. 2 und 5 BMV-Ä). In diesem Fall ist anstelle der Angabe des Namens der Krankenkasse der Vermerk „Kostenerstattung“ anzubringen.

³ Zugriff am 12.04.2022.

⁴ Zugriff am 12.04.2022.

⁵ Zugriff am 12.04.2022.

Ein Privatrezept ist gemäß § 25a Abs. 6 BMV-Ä zu verwenden, wenn ein in der gesetzlichen Krankenversicherung Versicherter die Verordnung von Arzneimitteln verlangt, die aus der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen oder für die Behandlung nicht notwendig sind. Weiterhin kann ein Privatrezept dann ausgestellt werden, wenn die Verordnung vom Patienten als Privatbehandlung gewünscht wird (vgl. § 25a Abs. 5 BMV-Ä).

Arzneimittel, deren Preis über dem Festbetrag liegt, sind nicht von der Leistungspflicht der GKV ausgeschlossen. Deshalb bedarf es keines Privatrezeptes. Weder die Übernahme der Gesamtkosten des Arzneimittels noch die Übernahme der Aufzahlung durch die Krankenkasse kommt daher für ein Privatrezept in Betracht. Die Krankenkasse sollte den Antragsteller daher auf das Erfordernis einer Verordnung auf Muster 16 hinweisen.

2.1.4 Abgabe von Arzneimittelmustern

Wenn sich eine Versorgung mit Arzneimitteln anhand der Verordnungsdaten nicht belegen lässt, bringen Versicherte gelegentlich gegenüber ihrer Krankenkasse vor, dass angewendete Arzneimittel nicht auf dem Verordnungsblatt Muster 16 verordnet wurden, sondern stattdessen vom Arzt ein Arzneimittelmuster ausgehändigt wurde. Arzneimittelmuster sind nicht zur Dauertherapie geeignet. Die Abgabe von Arzneimittelmustern ist in § 47 Arzneimittelgesetz (AMG) „Vertriebsweg“ geregelt:

„(3) Pharmazeutische Unternehmer dürfen Muster eines Fertigarzneimittels abgeben oder abgeben lassen an

1. Ärzte oder Zahnärzte,
2. andere Personen, die die Heilkunde oder Zahnheilkunde beim Menschen berufsmäßig ausüben, soweit es sich nicht um verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt,
3. Ausbildungsstätten für die humanmedizinischen Heilberufe.

Pharmazeutische Unternehmer dürfen Muster eines Fertigarzneimittels an Ausbildungsstätten für die humanmedizinischen Heilberufe nur in einem dem Zweck der Ausbildung angemessenen Umfang abgeben oder abgeben lassen. Muster dürfen keine Stoffe oder Zubereitungen

1. im Sinne des § 2 des Betäubungsmittelgesetzes, die als solche in Anlage II oder III des Betäubungsmittelgesetzes aufgeführt sind, oder
2. die nach § 48 Absatz 2 Satz 3 nur auf Sonderrezept verschrieben werden dürfen, enthalten.

(4) Pharmazeutische Unternehmer dürfen Muster eines Fertigarzneimittels an Personen nach Absatz 3 Satz 1 nur auf jeweilige schriftliche oder elektronische Anforderung, **in der kleinsten Packungsgröße und in einem Jahr von einem Fertigarzneimittel nicht mehr als zwei Muster** abgeben oder abgeben lassen. Mit den Mustern ist die Fachinformation, soweit diese nach § 11a vorgeschrieben ist, zu übersenden. Das Muster dient insbesondere der Information des Arztes über den Gegenstand des Arzneimittels. Über die Empfänger von Mustern sowie über Art, Umfang und Zeitpunkt der Abgabe von Mustern sind gesondert für jeden Empfänger Nachweise zu führen und auf Verlangen der zuständigen Behörde vorzulegen.“ (Hervorhebung durch Verfasser)

2.1.5 Rechtsprechung zum atypischen Einzelfall

Das Bundessozialgericht (BSG) hat mit Urteilen vom 01.03.2011 (Az.: B 1 KR 7/10 R, Az.: B 1 KR 13/10 R und Az.: B 1 KR 10/10 R) über die Festbetragsfestsetzung für das cholesterinsenkende Arzneimittel Sortis® entschieden. Zwei pharmazeutische Unternehmer sowie ein Versicherter hatten gegen die Festsetzung von Festbeträgen für die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ (sog. Statine) geklagt. In dieser Gruppe der Stufe 2 sind verschiedene, pharmakologisch-vergleichbare Wirkstoffe zusammengefasst (§ 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V). Dem BSG zufolge sind sowohl die Festbetragsgruppenbildung einschließlich der Ermittlung der Vergleichsgrößen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss als auch die Festbetragsfestsetzungen der vormaligen Spitzenverbände der Krankenkassen bzw. des GKV-Spitzenverbandes formell und materiell rechtmäßig. Damit hat das BSG Verfahren und Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie des GKV-Spitzenverbandes höchstrichterlich bestätigt.

2.1.5.1 BSG-Urteil vom 01.03.2011

Das BSG (Az.: B 1 KR 10/10 R, **Anhang I**) geht bei Klagen von Versicherten im Zusammenhang mit Festbetragsfestsetzungen für Arzneimittel von einer Zweiteilung des Rechtsschutzes aus:

- Versicherte können in Gerichtsverfahren, die gegen den GKV-Spitzenverband zu richten sind, die Festbetragsfestsetzung selbst angreifen. Hierbei wird auch die Gruppenbildung des G-BA, die nicht isoliert anfechtbar ist (§ 35 Abs. 7 Satz 4 SGB V), auf ihre Rechtmäßigkeit hin überprüft. Diese Klagen sind ausschließlich an das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg zu richten.
- Ziehen Versicherte dagegen nicht in Zweifel, dass die Festbetragsfestsetzung im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleistet, können sie sich gegenüber ihrer Krankenkasse auf individuelle Besonderheiten berufen. Klagen sind an das örtlich zuständige Sozialgericht zu richten. In diesen Verfahren wird die Rechtmäßigkeit der Gruppenbildung des G-BA dementsprechend nicht inzident überprüft.

Bereits dieses Urteil enthält Hinweise darauf, dass individuelle Besonderheiten zu einem Anspruch eines Versicherten gegen seine Krankenkasse auf aufzahlungsfreie Arzneimittelversorgung führen können. Das BSG verweist hierzu in seinem Urteil vom 01.03.2011 auf zwei weitere BSG-Urteile zum Versorgungsanspruch bei nicht zugelassenen Importarzneimitteln (Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex und Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 1/06 R, zu Ilomedin). In diesen Urteilen wurde der Versorgungsanspruch unter folgenden Voraussetzungen bejaht:

- Es liegt eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung oder zumindest wertungsmäßig vergleichbare Erkrankung vor.
- Bezüglich dieser Krankheit steht eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung.
- Es besteht eine „auf Indizien gestützte“ nicht ganz fernliegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf.

2.1.5.2 BSG-Urteil vom 03.07.2012 zum atypischen Einzelfall

Am 03.07.2012 hat das BSG eine grundsätzliche Entscheidung zur Übernahme der Aufzahlung bei Festbetragsarzneimitteln durch die Krankenkasse getroffen (Az.: B 1 KR 22/11 R, **Anhang II**). Die Klägerin dieses Verfahrens, die unter einer Hyperlipidämie litt, begehrte die aufzahlungsfreie Versorgung mit dem Arzneimittel Sortis® (Wirkstoff Atorvastatin), das zum Zeitpunkt der Klageerhebung noch unter Patentschutz stand und nicht zum Festbetrag verfügbar war. Die Klägerin wandte sich nicht gegen die Festbetragsfestsetzung durch den GKV-Spitzenverband, sondern berief sich auf einen atypischen Einzelfall, da bei ihr Sortis® das einzige nebenwirkungsfreie Mittel sei.

Übernahme der Aufzahlung nur im sehr eng begrenzten Ausnahmefall

Das BSG hat zunächst festgestellt, dass die Krankenkasse grundsätzlich für ein Arzneimittel, für das wirksam ein Festbetrag festgesetzt ist, die Kosten nur bis zur Höhe dieses Betrages trägt. Die Leistungsbegrenzung auf den Festbetrag greift aber im atypischen Einzel- bzw. Ausnahmefall nicht ein, d. h. wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist. Ein Anspruch auf eine aufzahlungsfreie Arzneimittelversorgung ist danach nur in sehr eng begrenzten Ausnahmefällen möglich.

Objektiv festgestellte unerwünschte Nebenwirkung mit der Qualität einer behandlungsbedürftigen Krankheit

Das BSG geht von einem solchen Ausnahmefall aus, wenn die zum Festbetrag erhältlichen Arzneimittel objektiv festgestellte unerwünschte Nebenwirkungen verursachen, die über bloße Unannehmlichkeiten oder Befindlichkeitsstörungen hinausgehen und damit die Qualität einer behandlungsbedürftigen Krankheit erreichen. Dies muss im Sinne eines Vollbeweises nach den Regeln der ärztlichen Kunst gesichert sein, muss also zur vollen Überzeugung des Gerichts feststehen. Allein das subjektive Empfinden eines Versicherten reicht nicht aus, um die Regelwidrigkeit und die daraus abgeleitete, zusätzliche Behandlungsbedürftigkeit seines Zustandes zu bestimmen. Maßgeblich sind vielmehr objektive Kriterien, nämlich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse und die danach zur Verfügung stehenden Methoden, um Beschwerden zu objektivieren. Die Versicherten tragen hierfür die objektive Beweislast.

Zusammenhang zwischen Nebenwirkung und Festbetragsarzneimittel – Theorie der wesentlichen Bedingung

Ist der Nachweis einer neu hinzugetretenen Krankheit oder die Verschlimmerung einer bestehenden Krankheit im Sinne eines Vollbeweises erbracht, ist der Zusammenhang mit der Verabreichung des Festbetragsarzneimittels zu klären. Hierbei folgt das BSG der Theorie der wesentlichen Bedingung, die zur Feststellung von Kausalitäten auch im Unfallversicherungs- und sozialen Entschädigungsrecht Anwendung findet. Hierdurch wird das erforderliche Beweismaß herabgesetzt.

Erforderlich ist, dass die hinzugetretene oder verschlimmerte Krankheit mit Wahrscheinlichkeit wesentlich jeweils durch die Anwendung des Festbetragsarzneimittels bedingt ist. Bei der rein rechtlichen Zurechnungsprüfung der „Wesentlichkeit“, einer Bedingung für die Entstehung (oder wesentliche Verschlimmerung) der Krankheit, sind nicht alle Bedingungen zu berücksichtigen, sondern nur jene, die nach den - im jeweiligen Entscheidungszeitpunkt über die Behandlung - anerkannten wissenschaftlichen Erfahrungssätzen notwendige oder hinreichende Bedingungen für den Eintritt einer Krankheit dieser Art sind (vgl. Urteil des BSG vom 29.11.2011, Az.: B 2 U 26/10 R, Rn. 31 mwN; BSG vom 17.07.2008, Az.: B 9/9a VS 5/06 R, Rn. 21 mwN). Von einer überwiegenden Wahrscheinlichkeit ist auszugehen, wenn mehr dafür als dagegen spricht, dass das Festbetragsarzneimittel die hinzugetretene oder verschlimmerte Krankheit verursacht hat.

Bei dieser Prüfung sind die tatsächlichen Lebensumstände des Versicherten, die als (Mit-) Ursache der objektivierte Krankheit in Betracht kommen, umfassend abzuklären. Sie spielen also eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Kausalität. Um die Wahrscheinlichkeit des ursächlichen Zusammenhangs zwischen Anwendung des Festbetragsarzneimittels und festgestellter behandlungsbedürftiger Erkrankung bejahen zu können, ist auch der Hersteller des angewendeten, vermeintlich der Nebenwirkungen verdächtigen Arzneimittels hierzu zu befragen. Ein gewichtiges, stets zu überprüfendes Indiz stellt in diesem Zusammenhang auch der Umstand dar, dass der Vertragsarzt die bei dem Versicherten im Rahmen der Behandlung mit dem Festbetragsarzneimittel aufgetretenen, objektiv festgestellten behandlungsbedürftigen Krankheitserscheinungen zumindest als vermutete Nebenwirkungen gemeldet hat (vgl. Urteil des BSG vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 20ff).

Therapiealternativen müssen getestet werden

Darüber hinaus muss ein Versicherter weitere zum Festbetrag verfügbare Arzneimittel ausgetestet haben. Hinsichtlich aller angewendeten Festbetragsarzneimittel muss geprüft werden, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittelanwendung und unerwünschter Nebenwirkung im Ausmaß einer behandlungsbedürftigen Krankheit oder deren Verschlimmerung mit überwiegender Wahrscheinlichkeit besteht. Notwendige Bedingung dafür, dass die Festbetragsgrenze im Einzelfall entfällt, ist nämlich grundsätzlich, dass der Arzt unter Beachtung der allgemein anerkannten Regeln der ärztlichen Kunst dem Versicherten die in Betracht kommenden, zum Festbetrag erhältlichen und nach ihrer Wirkungsweise therapeutisch geeigneten Arzneimittel verordnet und der Versicherte die verordneten Arzneimittel über einen therapeutisch relevanten Zeitraum hinweg auch tatsächlich in vorgeschriebener Weise anwendet (vgl. Urteil des BSG vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 25).

Heilversuch mit zeitlicher Begrenzung

Selbst wenn alle zum Festbetrag erhältlichen Arzneimittel nachweislich unerwünschte Nebenwirkungen verursachen, die die Qualität einer behandlungsbedürftigen oder Verschlimmerung einer bestehenden Krankheit erreichen, besteht noch kein dauerhafter Anspruch auf eine aufzahlungsfreie Versorgung mit dem begehrten Festbetragsarzneimittel. Vielmehr besteht ein Anspruch zunächst nur für die Dauer eines Heilversuchs.

Im Rahmen dieses zeitlich befristeten Heilversuchs muss sich der Wegfall oder ein deutlicher Rückgang der nebenwirkungsbedingten behandlungsbedürftigen Krankheiten zeigen, was vollbeweislich gesichert sein muss.

Die Nebenwirkungsfreiheit bzw. -armut muss nach dem oben aufgezeigten Kausalitätsmaßstab mit überwiegender Wahrscheinlichkeit wesentlich auf der Therapie mit dem preislich über dem Festbetrag liegenden Arzneimittel beruhen. Außerdem dürfen keine anderen, ähnlich belastenden neuen Nebenwirkungen wie bei den bisher angewendeten Festbetragsarzneimitteln auftreten.

Nach Ablauf des Heilversuchs hat die Krankenkasse unter Berücksichtigung der gewonnenen Erkenntnisse erneut zu entscheiden (vgl. Urteil des BSG vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 26).

2.2 Sozialmedizinische Aspekte zum Begutachtungsanlass

2.2.1 Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen

Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil vom 03.07.2012 entschieden, dass in besonderen, sehr eng begrenzten Ausnahmekonstellationen ein Anspruch auf Übernahme der Aufzahlungen durch die Krankenkassen bestehen kann. Dem BSG zufolge ist dies möglich, wenn die zum Festbetrag erhältlichen Arzneimittel unerwünschte Nebenwirkungen verursachen, die über bloße Unannehmlichkeiten oder Befindlichkeitsstörungen hinausgehen und damit die Qualität einer behandlungsbedürftigen Krankheit erreichen (Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 17).

Durch die Verwendung des Begriffs „Nebenwirkungen“ wird bereits deutlich, dass ein ursächlicher Zusammenhang zu einem Arzneimittel bestehen muss. Nebenwirkungen sind gemäß § 4 Abs. 13 Satz 1 AMG wie folgt definiert:

„Nebenwirkungen sind schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel.“

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind gemäß § 4 Abs. 13 Satz 2 AMG Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen. Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen kann davon ausgegangen werden, dass es sich um behandlungsbedürftige Nebenwirkungen handelt.

Bei Beantragung der Übernahme von Aufzahlungen durch Versicherte, die mit Nebenwirkungen begründet wird, ist jedoch im Rahmen der Begutachtung festzustellen, ob die geschilderten Beschwerden/Symptome tatsächlich durch Festbetragsarzneimittel ausgelöst wurden oder ob andere Ursachen in Frage kommen. Folgerichtig spricht das BSG bei den antragsbegründenden Beschwerden/Symptomen nicht von Nebenwirkungen, sondern davon, dass eine „zusätzliche behandlungsbedürftige Krankheit oder eine behandlungsbedürftige Verschlimmerung einer bereits vorliegenden Krankheit“ eingetreten sein muss, die mit überwiegender Wahrscheinlichkeit wesentlich durch die Anwendung von Festbetragsarzneimitteln bedingt ist (Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 18).

Mit der vom BSG verwendeten Begrifflichkeit „zusätzliche Erkrankung/Krankheitsverschlimmerung“ ist letztlich ein unerwünschtes Ereignis (UE) in einem behandlungsbedürftigen Ausmaß gemeint, das nicht zwingend in ursächlichem Zusammenhang mit einem Arzneimittel steht. Die deutschen Zulassungsbehörden für Arzneimittel verwenden den Begriff dem internationalen Sprachgebrauch folgend:

„Ein ‚unerwünschtes Ereignis‘ (...) ist jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dieser Behandlung vermutet worden ist oder ob ein bestimmungsgemäßer Gebrauch vorliegt.“⁶

Der in diesem Sinne in dieser Begutachtungsanleitung verwendete Begriff „unerwünschtes Ereignis“ (UE) macht deutlich, dass ein Kausalzusammenhang zu einem Festbetragsarzneimittel nicht vorausgesetzt werden kann, sondern im Rahmen der Begutachtung zunächst zu prüfen ist. Erst wenn von einem ursächlichen Zusammenhang ausgegangen werden kann, handelt es sich bei einem UE tatsächlich um eine Nebenwirkung oder eine unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind bereits in der Fachinformation als solche benannt, während unbekannte oder auch unerwartete Nebenwirkungen dort nicht zu finden sind.

Eine international einheitliche Einteilung der Kausalität von Nebenwirkungen ist nicht vorhanden. Allerdings hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Kriterien zur Bewertung der Kausalität von Nebenwirkungen erstellt (siehe Legende zu 4.1.2).

Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

Nach § 6 der (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages 2011 in Kiel sind Ärzte verpflichtet, UAW zu melden:

„Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und bei Medizinprodukten auftretende Vorkommnisse der zuständigen Behörde mitzuteilen.“

Die AkdÄ empfiehlt ausdrücklich, auch **Verdachtsfälle** unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu melden.

Für die Meldung möglicher UAW sind folgende Fälle von besonderem Interesse:

- alle schwerwiegenden Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen,
- alle schweren Nebenwirkungen, die zu Arbeitsunfähigkeit oder einer erheblichen Beeinträchtigung führen,
- Nebenwirkungen von neu eingeführten Substanzen (d. h. bis fünf Jahre nach ihrer Zulassung),

⁶ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut: 6. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach § 63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes vom 19.1.2010. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bundesanzeiger/veroeffentlichungen/2010/banz-2010-pharmvig-6.html> [12.04.2022].

- alle bisher unbekannt (d. h. nicht in der Fachinformation aufgeführten) Nebenwirkungen,
- alle Nebenwirkungen, die bei Kindern auftreten,
- verzögert auftretende Nebenwirkungen,
- die Beobachtung, dass eine Reaktion zunehmend häufig auftritt.

2.2.2 Generische Arzneimittel

Arzneimittel, die in einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 zusammengefasst werden, sind wirkstoffgleich. Dennoch gibt es auch für Arzneimittel dieser Gruppen Anträge von Versicherten zur Übernahme der Aufzahlung.

Generische Arzneimittel bedürfen der Zulassung (§ 24b AMG). Diese erfolgt unter Bezugnahme auf die Unterlagen der Ergebnisse der klinischen und vorklinischen Versuche eines zugelassenen wirkstoffgleichen Arzneimittels (sogenanntes Referenzarzneimittel). Voraussetzung ist, dass das betreffende Arzneimittel die gleiche Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art und Menge und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und die Bioäquivalenz durch Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde.

Verschiedene Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffes gelten als ein und derselbe Wirkstoff, es sei denn, ihre Eigenschaften unterscheiden sich erheblich hinsichtlich Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit. In diesem Fall müssen vom Antragsteller für die Zulassung ergänzende Unterlagen vorgelegt werden, die die Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit belegen. Auch die verschiedenen oralen Darreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreigabe gelten als ein- und dieselbe Darreichungsform.

In den Fällen, in denen das Arzneimittel nicht die Anforderungen eines Generikums erfüllt oder in denen die Bioäquivalenz nicht durch Bioäquivalenzstudien nachgewiesen werden kann oder bei einer Änderung des Wirkstoffes, des Anwendungsgebietes, der Stärke, der Darreichungsform oder des Verabreichungsweges gegenüber dem Referenzarzneimittel, sind bei der Zulassung die Ergebnisse der geeigneten vorklinischen oder klinischen Versuche vorzulegen.

Die Gründe zum Versagen einer Zulassung gemäß § 25 AMG gelten entsprechend auch für Generika.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) hat zur Zulassung, Herstellung und Prüfung von Generika einen allgemein verständlichen Fragen- und Antwortenkatalog erstellt.⁷

⁷ European Medicines Agency: Questions and answers on generic medicines: EMA/393905/2006 Rev. 2. Stand: 22.11.2012. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/other/questions-answers-generic-medicines_en.pdf [12.04.2022].

Schlechtere Wirksamkeit?

Obwohl Generika wirkstoffgleich zu bereits zugelassenen Arzneimitteln sind und deren Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit durch die Zulassung bestätigt ist, gibt es dennoch sowohl Patienten als auch Ärzte, die von einer besseren Wirksamkeit von Originalarzneimitteln anstelle von Generika überzeugt sind.

- In einer 2008 publizierten Studie an freiwilligen Probanden, die Placebo mit unterschiedlichen Hinweisen zu Preisen erhielten, war bei den angeblich teureren Arzneimitteln ein signifikant besserer Effekt nachzuweisen.⁸
- Eine Metaanalyse zur Effektivität von Generika und Originalarzneimitteln bei kardiovaskulären Erkrankungen ergab keinen Hinweis auf eine überlegene Wirksamkeit der Originalia.⁹
- Suggestive Effekte abseits pharmakologischer Aspekte hält der Arzneimittelbrief nicht für ausgeschlossen.¹⁰

Zu den Produktionsbedingungen

Teilweise werden Originalarzneimittel und Generika oder deren Bestandteile in denselben Produktionsstätten hergestellt. So lassen Originalanbieter zum Teil bei Generikafirmen produzieren, Generikafirmen bei Originalanbietern und Generika- und Originalanbieter bei spezialisierten Lohnherstellern. Die Produktionszusammenhänge bleiben jedoch intransparent, da die tatsächlichen Produzenten eines Arzneimittels weder auf der Arzneimittelpackung noch in den Fachinformationen ausgewiesen werden müssen.¹¹ So ist es durchaus möglich, dass auf denselben Produktionsanlagen ein Wirkstoff bzw. Arzneimittel hergestellt wird, das anschließend sowohl als Originalpräparat als auch gleichzeitig als Generikum in den Verkehr kommt.

Zur Einordnung:

- Arzneimittelrechtlich wird zwischen pharmazeutischem Unternehmer (pU) und Hersteller unterschieden. Der pU ist nach § 4 Abs. 18 AMG der Zulassungsinhaber; pU ist auch, wer Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringt. Dazu zählen beispielsweise Importeure von Arzneimitteln. „Herstellen“ ist das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe (§ 4 Abs. 14 AMG). Der Hersteller bedarf einer Genehmigung (§ 13 AMG). Der Hersteller, der die Endfreigabe vor dem Inverkehrbringen durchführt, ist nicht zwingend derjenige, der das Arzneimittel auch tatsächlich produziert hat. Insgesamt gibt es deutlich mehr pU als Hersteller.

⁸ Waber, R.L.; Shiv, B.; Carmon, Z. et al.: Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. JAMA 299 (2008), S. 1016-1017.

⁹ Kesselheim, A.S.; Misono, A.S.; Lee, J.L. et al.: Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 300 (2008), S. 2514–2526.

¹⁰ Sind Generika schlechter als Originalpräparate?. Arzneimittelbrief 45 (2011), S. 39-40.

¹¹ Qualität von Generika hinterfragt. Arznei-Telegramm 38 (2007), S. 93-94.

- In den Zulassungsdaten wird ausgewiesen, welcher Hersteller die Endfreigabe durchgeführt hat. Das vom BfArM bereitgestellte Arzneimittelinformationssystem (AMIce) bietet in seinem öffentlichen Teil eine gebührenpflichtige Auskunft zu den Zulassungsdaten an (siehe 2.2.3.2).¹² Bei den in Europa zentral zugelassenen Arzneimitteln findet sich im EPAR „Product Information“ im Annex I (Summary of product characteristics) unter Ziffer 7 der Inhaber der Zulassung und im Annex II A (Manufacturer of the biological active substance and manufacturing-authorisation holder responsible for batch release) auch der Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist. In den deutschen Fachinformationen fehlt zurzeit die Angabe des Herstellers.

Zusammenfassung

Die Annahme einer generellen Unterlegenheit von generischen Arzneimitteln gegenüber Originalarzneimitteln entbehrt jeglicher arzneimittelrechtlichen und pharmakologischen Grundlage.

¹² Beck, T.: Was ist ein „Originalpräparat“?. *Arzneiverordnung in der Praxis* 39 (2012), Ausgabe 1, S. 22-23.
URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Ausgaben/2003-2014/20121.pdf> [12.04.2022].

2.2.3 Informationsbeschaffung

2.2.3.1 Recherche nach Festbetragsarzneimitteln

a) Suche nach Fertigarzneimitteln mit Preisangaben

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stellt dem gesetzlichen Auftrag des § 35 Abs. 8 SGB V folgend 14-tägig im Internet eine alphabetisch nach Fertigarzneimittelnamen sortierte Übersicht bereit, die u.a. folgende Angaben enthält:

- Arzneimittelname
- Pharmazentralnummer (PZN)
- Apothekenverkaufspreis
- Festbetrag
- Differenz (Aufzahlung)
- Name der Festbetragsgruppe
- Letzter Festbetragsfestsetzungsbeschluss
- Inkrafttreten der letzten Festbetragsfestsetzung

Diese Datei steht ausschließlich in einem nicht druckbaren PDF-Format zur Verfügung. Sie steht auf der Internetseite des BfArM unter <https://www.bfarm.de/> in dem Bereich „Arzneimittel“ > „Arzneimittelinformationen“ > „Festbeträge und Zuzahlungen“ bereit:

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Festbetrage/2022/festbetrage-20220401.pdf>¹³

Arzneimittel-Festbeträge

Dateien zu Festbeträgen

In der Liste finden Sie die Festbeträge und ggf. selbst zu zahlende Differenzbeträge. Festbetragslisten der letzten Jahre finden Sie Archiv für Arzneimittel-Festbeträge.

Der GKV-Spitzenverband aktualisiert die Übersichten der Festbeträge 14-tägig. Sie können diese jeweils 1-2 Tage nach einem Stichtag (1. oder 15. eines Monats) hier abrufen.

Festbeträge - Stand 01. April 2022
PDF, SMB, Datei ist nicht barrierefrei

→ [Festbetragslisten vergangener Jahre im Archiv](#)
→ [Informationen zu Abkürzungen und Berechnung](#)

¹³ Zugriff am 12.04.2022.

b) Nach Festbetragsgruppen alphabetisch sortierte Liste mit Wirkstoffen

Der GKV-Spitzenverband stellt im Internet eine nach Festbetragsgruppen sortierte Übersicht bereit, die u.a. folgende Angaben enthält:

- Name der Festbetragsgruppe
- Gruppenbeschreibung
- Von einer Festbetragsgruppe umfasste Wirkstoffe
- Letzter Festbetragsfestsetzungsbeschluss des GKV-Spitzenverbandes
- Inkrafttreten der letzten Festbetragsfestsetzung

Diese Datei steht auf der Internetseite des GKV-Spitzenverband unter <http://www.gkv-spitzenverband.de/> in dem Bereich „Krankenversicherung“ > „Arzneimittel“ > „Festbeträge“ > „Weitere Übersichten“ zur Verfügung.

http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/arzneimittel_festbetrage/weitere_uebersichten/weitere_uebersichten_1.jsp¹⁴

The screenshot shows the website header with the GKV logo and navigation menu (Krankenversicherung, Pflegeversicherung, Über uns, Service). The breadcrumb trail is: Startseite > Krankenversicherung > Arzneimittel > Festbeträge > Weitere Übersichten. The main content area is titled 'Weitere Übersichten' and includes a sub-heading 'Beschlussübersicht je Festbetragsgruppe'. Below this, there is a paragraph explaining that the overview contains information for all fixed-price groups and that further details can be researched. A link is provided for a PDF document: 'Übersicht der Arzneimittel-Festbetragsfestsetzungsbeschlüsse (Stand 01.04.2022) (PDF, 349 KB)'. On the right side, there is a sidebar menu with the following items: Arzneimittel, Das AMNOG, Festbeträge, Weitere Übersichten, Zuzahlungsbefreiung, Anzeige einer Anwendungsbeobachtung/nichtinterventionellen, Unbedenklichkeitsprüfung, Rückabwicklung Herstellerabschläge, and Rahmenverträge.

Neben den Festbetragsinformationen des BfArM und des GKV-Spitzenverbandes bieten kommerzielle Unternehmen komfortable, kostenpflichtige Softwareprogramme an, die die Recherchen wesentlich vereinfachen.

2.2.3.2 Recherche nach Hilfsstoff-Alternativen

Gelegentlich werden UE auf einen bestimmten Hilfsstoff zurückgeführt. Dann stellt sich die Frage, welche wirkstoffgleichen Arzneimittel verfügbar sind, die diesen Hilfsstoff nicht beinhalten. Zur Klärung ist eine Recherche in der AMIce-Datenbank (Arzneimittelinformationssystem) zu empfehlen. Sie ist sowohl über das BfArM (www.dimdi.de) als auch über PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) verfügbar.

¹⁴ Zugriff am 12.04.2022.

Zur Recherche wird folgende Vorgehensweise vorgeschlagen:

1. Suche nach dem arzneilich wirksamen Bestandteil → in das Suchfeld „Stoffname“ eingegeben
2. Anwendung des Filters „Verkehrsfähige“: ja
3. Suche nach dem Hilfsstoff → in das Suchfeld „Stoffname“ eingegeben
4. Verknüpfung der Ergebnisse mit „nicht“

Beispiel: Suche nach Arzneimitteln ohne Laktose

Ein Patient hat eine Unverträglichkeit mit infusionsbedürftigen Durchfällen nach Gabe eines Propranololhydrochlorid-haltigen Arzneimittels. Die weitere Testung mit Auslassversuch und Reexposition ergibt den Nachweis einer Laktoseunverträglichkeit. Deshalb soll nach Arzneimittelalternativen mit demselben Wirkstoff gesucht werden, die keine Laktose enthalten.

Das Suchergebnis im öffentlich zugänglichen Datenbankbereich von PharmNet.Bund sieht wie folgt aus:

The screenshot shows the search interface of PharmNet.Bund. On the left, there is a navigation menu with buttons for 'Suche', 'Modulauswahl', 'Nutzereinstellungen', and 'Abmelden'. The main content area displays the search results for the query: '(Stoffname="Propranololhydrochlorid"? nicht Stoffname="Laktose?") und Humanarzneimittel und Verkehrsfähige Arzneimittel'. The search results table shows one entry with the acronym 'PNAMPUB', the name 'AMIce Arzneimittel Öffentliche Sicht', and 26 hits. Below the table, it indicates 'Gefundene Dokumente: 26'.

Kürzel	Name	Info	Treffer
PNAMPUB	AMIce Arzneimittel Öffentliche Sicht	öffnen	26

2.2.3.3 Recherche nach patientenrelevanten Nutzenparametern

Bei der Begutachtung zu Fragen nach nicht ausreichendem Nutzen ist zu beachten, dass nicht jeder irgendwie geartete Vorteil eines Arzneimittels oder Wirkstoffs einen Anspruch auf eine aufzahlungsfreie Versorgung im Einzelfall begründen kann. Voraussetzung ist, dass ein patientenrelevanter Nutzen vorliegt. Dieser spiegelt sich in Mortalität, Morbidität und Lebensqualität wider. Dies sind die gleichen Parameter, auf die im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung abgestellt wird (§ 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V).

Ergebnisendpunkte können klinisch unmittelbar relevant sein. Solche Zielgrößen messen beispielsweise das Überleben oder die Symptomatik selbst, zum Beispiel Schmerzen oder Gehbehinderung.

Werden Veränderungen bestimmter Messparameter (beispielsweise Laborgrößen, Lungenfunktionsänderungen) als Nutzen angeführt, handelt es sich um Surrogate. Diese Ersatzparameter können sowohl Nutzen als auch Schaden widerspiegeln. Sie sind in der Regel einfach zu messen, verlässlich und reproduzierbar. Außerdem können Effekte durch Biomarker bei langen Verläufen von Krankheiten früher erhoben werden. Daher werden sie in klinischen Studien verwendet und finden Eingang in Leitlinien und damit auch den klinischen Alltag.

„Die meisten Surrogate sind jedoch in dieser Hinsicht nicht verlässlich und können bei der Bewertung des Nutzens irreführend sein“.¹⁵

Deshalb ist, wenn ein Vorteil aus einem Surrogat abgeleitet wird, zu prüfen, ob der Ersatzparameter die zuvor genannten patientenrelevanten Nutzenparameter verlässlich ersetzen kann.

Die EMA beschreibt ein Surrogat als eine Variable, die eine indirekte Messung der Wirkung in Situationen ermöglicht, in denen eine direkte Messung der klinischen Wirkung nicht machbar oder praktikabel ist.¹⁶ Die europäische Zulassungsbehörde nennt zwei wesentliche Probleme mit Surrogaten:

- Surrogatendpunkte sagen eventuell nicht wirklich viel über das relevante, echte (true) Ziel der Behandlung aus, wobei hier sowohl eine Über- als auch Unterschätzung des Effekts möglich ist, da der Surrogat nur einen Effektmechanismus abbildet, nicht jedoch alle potentiellen Effekte der Intervention.
- Surrogatendpunkte sind schwer in einer Nutzen-Risiko-Abwägung einzubauen.¹⁷

Das US-amerikanische Institute of Medicine verwendet folgende Begriffsbestimmung: Surrogate sind Biomarker, die einen klinischen Endpunkt ersetzen sollen. Von einem Surrogatendpunkt wird erwartet, dass er klinischen Nutzen (oder Schaden oder Mangel an Nutzen oder Schaden) vorhersagen kann auf der Grundlage von epidemiologischen, therapeutischen, pathophysiologischen oder anderen wissenschaftlichen Daten.¹⁸

¹⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Allgemeine Methoden: Version 4.0. Stand: 23.09.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf [12.04.2022].

¹⁶ EMA: ICH E9 statistical principles for clinical trials: CPMP/ICH/363/96. Stand: September 1998. URL <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials> [12.04.2022], Surrogate Variable: „A variable that provides an indirect measurement of effect in situations where direct measurement of clinical effect is not feasible or practical“, S. 37.

¹⁷ Übersetzung der „Note for guidance on statistical principles for clinical trials“ in: Mangiapane, S.; Velasco Garrido, M.: Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln, 2009. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf [12.04.2022], S. 17. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 91).

¹⁸ Micheel, C.M.; Ball, J.R.: Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease. Stand: 2010. URL: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/12869/evaluation-of-biomarkers-and-surrogate-endpoints-in-chronic-disease> [12.04.2022]. S. 3: „Surrogate Endpoint: ‚a biomarker that is intended to substitute for a clinical endpoint. A surrogate endpoint is expected to predict clinical benefit (or harm or lack of benefit or harm) based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiologic, or other scientific evidence.‘ “

Allerdings ist die Liste der Irrtümer, die auf Surrogaten basieren, lang.

Tabelle: Fehler bei der Bewertung von Arzneimitteln auf der Grundlage von Surrogatendpunkten¹⁹

Kondition	Intervention	Surrogatergebnis (+/-)*	Klinisch relevanter Endpunkt Ergebnis
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Lipidsenkung mit Clofibrat	Senkung von Serumcholesterin (+)	Reduktion der Inzidenz von KHK Erhöhung der Gesamtmortalität
	Antiarrhythmika	Suppression von Extrasystolen (+)	Erhöhung der Gesamtmortalität und des Herzstillstands
	Hormonbehandlung in der Menopause**	Senkung des Serumcholesterins (+) Senkung des Blutzuckerspiegels (+)	Erhöhung des Herzinfarkt- und Schlaganfallrisikos
Granulomatose bei Kindern	Interferon	Keine Verbesserung der Produktion von Superoxid und der Makrophagenfähigkeit Erreger zu beseitigen (-)	Vermindert die Inzidenz von schweren Infektionen
Osteoporose	Natrium-Fluorid	Verbesserung der Knochendichte (+)	Erhöhte Frakturinzidenz
Demenz	Hormonbehandlung in der Menopause**	Verbesserung des zerebralen Blutfluss (u. a.)	Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten
Kolorektaler Krebs	Chemotherapie (5-Fluoruracil + Leucovorin)	Verbesserung des Ansprechens des Tumors auf Therapie (komplette und partielle Remission)	Keine Unterschiede im Überleben
HIV/AIDS	Zidovudine bei HIV+ asymptomatisch	Verlust von CD4-Zellen verlangsamt (+)	Progression zu AIDS keine Unterschiede Höhere Mortalität
Lungenkrebs	Vitamine	Erhöhung des Vitaminspiegels	Erhöhte Lungenkrebsinzidenz Erhöhte Gesamtmortalität
Inkontinenz	Hormonbehandlung in der Menopause**	Verbesserung der Zellfunktionen im Urogenitalbereich	Verschlechterung der Inkontinenz
Intensivmedizin (Hypovolämie)	Albumininfusionen	Erhöhung der Albuminkonzentration (+)	Keine Reduktion der Mortalität, Hinweis auf erhöhte Mortalität
Anämie bei Nierenerkrankungen	EPO	Erhöhung von Hämoglobin (+)	Keine Reduktion der Mortalität, Hinweise auf erhöhte Mortalität

* (+) positiver Effekt, (-) negativer Effekt

** Sogenannte Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome

EPO = Erythropoietin

HIV = Human Immuno Deficiency Virus

KHK = Koronare Herzerkrankung

Deshalb bedürfen Surrogate der Validierung. Einen Vorschlag unter besonderer Berücksichtigung der Onkologie hat das IQWiG unterbreitet.²⁰

¹⁹ Mangiapane, S.; Velasco Garrido, M.: Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln, 2009. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf [12.04.2022]. S. 17-18. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; 91).

²⁰ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag: A10-05; Version 1.1. Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf [12.04.2022]. (IQWiG-Berichte; 80).

Bei der Bewertung von Arzneimitteln, die zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden, kann grundsätzlich nicht auf nicht ausreichend validierte Surrogate abgestellt werden. Dies gilt auch, wenn Leitlinien solche Surrogatparameter empfehlen. Das BSG führt zu Leitlinien in seinem Urteil vom 30.06.2009, Az.: B 1 KR 5/09 R, Rn. 47 aus:

„Grundsätzlich bestimmen nämlich nicht Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften den Umfang der Leistungsansprüche der Versicherten der GKV. Das Leistungsrecht ist vielmehr insbesondere von den Vorgaben des § 2 Abs 1 Satz 1 und 3, § 12 SGB V geprägt, wonach Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechen müssen.“

Aussagen zur Akzeptanz von Surrogatparametern finden sich in den jeweiligen Beschlüssen und den hierzu ab 2004 veröffentlichten „Tragenden Gründen“ bzw. „Zusammenfassenden Dokumentationen“ des G-BA, insbesondere zu Festbetragsgruppenbildungen.

So wurden beispielsweise vom G-BA im Zusammenhang mit der Festbetragsgruppenbildung als nicht patientenrelevanter Nutzen eingestuft:

- die Senkung des LDL bei der Bildung der Festbetragsgruppe der „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“²¹
- die Zunahme des FEV1 bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)²²

In der Zusammenfassenden Dokumentation zur Anlage III der AM-RL zu langwirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird eine geringere Injektionshäufigkeit bei Insulinen nicht als patientenrelevanter Nutzen anerkannt.²³

Die Beschlussdokumentationen sind auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de im Bereich „Informationsarchiv“ > „Beschlüsse“ veröffentlicht.

Soweit Aussagen zu Nutzenparametern nicht bereits in den Dokumenten zur Festbetragsgruppenbildung enthalten sind, kann danach auf der Internetseite des G-BA in den Beschlüssen zur Arzneimittel-Richtlinie für diese Indikation gesucht werden.

²¹ Gemeinsamer Bundesausschuss: Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 vom 15. Oktober 2009. Stand: 23.06.2010. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1047/2009-10-15-AMR-IX-Reduktasehemmer_ZD2.pdf [12.04.2022]. S. 98.

²² Gemeinsamer Bundesausschuss: Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V vom 23. Juni 2011. Stand: 16.06.2011. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1683/2011-06-23_AM-RL-IX_Antiasthmatica_ZD.pdf [12.04.2022]. S. 68.

²³ Gemeinsamer Bundesausschuss: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. März 2010. Stand: 15.07.2010. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf [12.04.2022]. S. 124.

2.3 Kriterien und Maßstäbe zur Begutachtung

Die Begutachtung zu Fragen der Verordnung von Arzneimitteln erfolgt auf Grundlage des § 275 SGB V. Danach sind die Krankenkassen verpflichtet, unter bestimmten Voraussetzungen eine gutachtliche Stellungnahme des Medizinischen Dienstes einzuholen.

„§ 275 Begutachtung und Beratung

(1) Die Krankenkassen sind in den gesetzlich bestimmten Fällen oder wenn es nach Art, Schwere, Dauer oder Häufigkeit der Erkrankung oder nach dem Krankheitsverlauf erforderlich ist, verpflichtet,

1. bei Erbringung von Leistungen, insbesondere zur Prüfung von Voraussetzungen, Art und Umfang der Leistung, sowie bei Auffälligkeiten zur Prüfung der ordnungsgemäßen Abrechnung,
2. [...]
3. [...]

eine gutachtliche Stellungnahme des Medizinischen Dienstes einzuholen.“

Fragen der Arzneimittelversorgung kann die Krankenkasse nach pflichtgemäßem Ermessen somit durch den Medizinischen Dienst begutachten lassen.

Aufgabe der Gutachterin/des Gutachters des Medizinischen Dienstes ist es, im Auftrag der Krankenkasse medizinisch zu prüfen und dabei zu bewerten, ob das Behandlungsziel nur durch das verordnete Arzneimittel zu erreichen ist.

Bei allen gutachterlichen Stellungnahmen handelt es sich um sozialmedizinische Empfehlungen zu einem Einzelfall, die nicht auf „Parallelfälle“ mit dem gleichen Arzneimittel bei gleicher Diagnose übertragen werden können, da eine Vielfalt von patientenbezogenen individuellen Faktoren einbezogen wird.

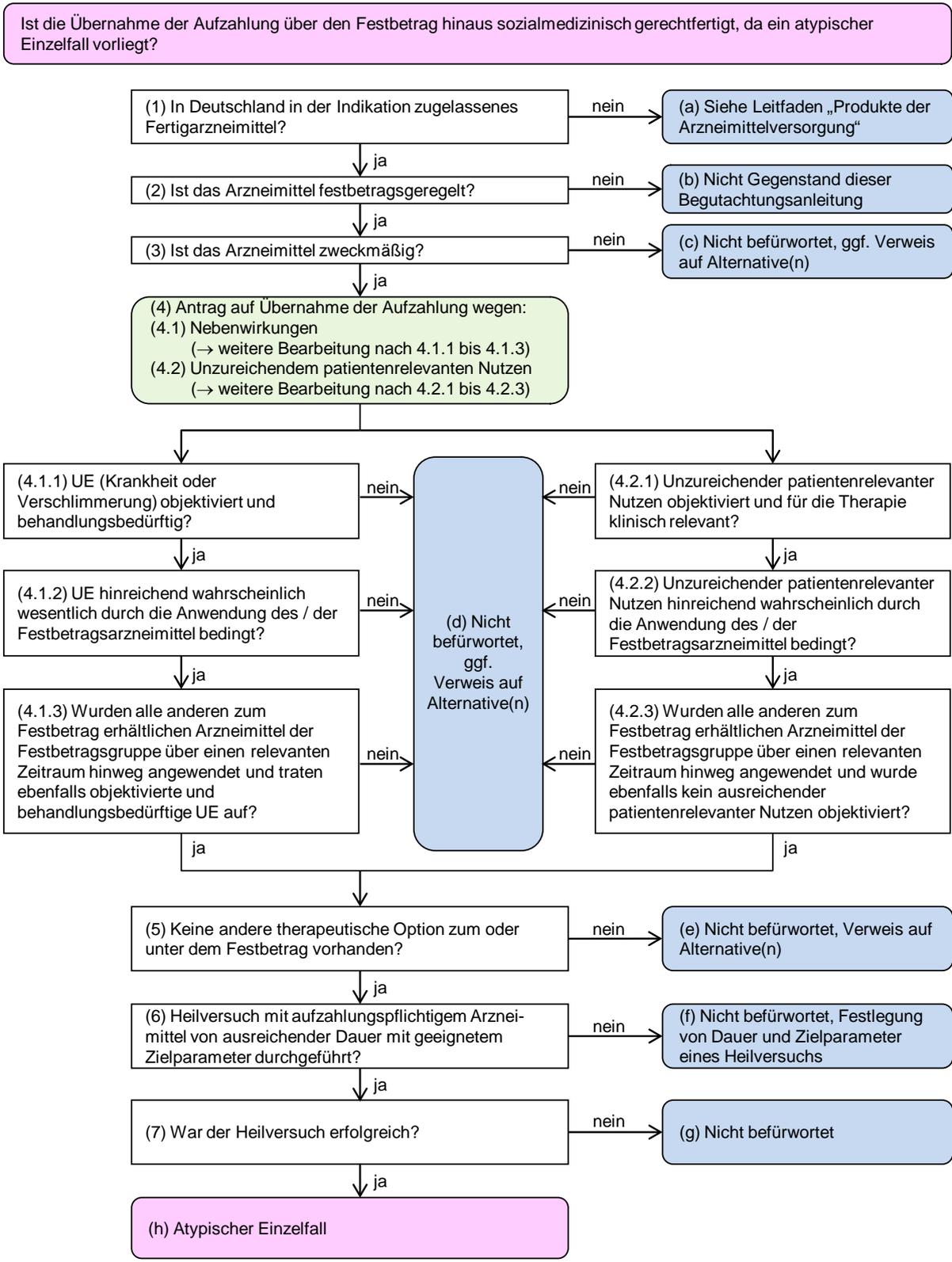
Diese Arbeits- und Bewertungsschritte berücksichtigen die vom Bundessozialgericht benannten Voraussetzungen zur Feststellung eines atypischen Einzelfalls, der bei Erfüllung aller Tatsachen ausnahmsweise zu einer Kostenerstattung bzw. Sachleistung für ein nicht zum Festbetrag erhältliches Arzneimittel führen kann.

Zur sachgerechten Beratung und Begutachtung des Einzelfalls folgt die Bearbeitung hierarchisch den folgenden Arbeits- und Bewertungsschritten des „Rasters der Begutachtung“.

2.3.1 Arbeits- und Bewertungsschritte

Das „Raster der Begutachtung“ berücksichtigt die beiden Fallgestaltungen unerwünschte Ereignisse und unzureichender Nutzen als Gründe zur Beantragung einer Aufzahlungsübernahme bei Festbetragsarzneimitteln. Zu den jeweiligen Bewertungsschritten folgen anschließend weitere Ausführungen.

Raster der Begutachtung



UE: unerwünschtes Ereignis

Erläuterungen zu den Arbeits- und Bewertungsschritten

Die nachfolgenden Arbeits- und Bewertungsschritte sind sowohl im Rahmen der sozialmedizinischen Fallberatung (SFB) als auch bei der Erstellung von Gutachten nach Aktenlage oder bei Gutachten mit persönlicher Befunderhebung zu berücksichtigen.

Wird bei einem der dargelegten Begutachtungsschritte die Frage verneint, kann das beantragte aufzahlungspflichtige Arzneimittel aus sozialmedizinischer Sicht nicht empfohlen werden. Es entfallen alle weiteren Begutachtungsschritte. Die Begutachtung kann mit jedem der Schritte beginnen, wenn bereits erkennbar ist, dass eine Empfehlung an dieser Stelle scheitert.

Anderenfalls sind alle Schritte der Begutachtung durchzuführen. Das Ergebnis ist schlüssig in einem Gutachten niederzulegen.

Legende zu (1): In Deutschland in der Indikation zugelassenes Fertigarzneimittel?

Eine Begutachtung setzt die Anwendung eines in Deutschland zugelassenen Fertigarzneimittels voraus. Die Begutachtung von Arzneimitteln, die nur auf dem Weg des Einzelimports nach § 73 AMG verfügbar sind, folgt den Regeln der Begutachtungsanleitung zu einzelimportierten Arzneimitteln nach § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz.

Außerdem muss geklärt werden, ob die Anwendung im Rahmen der Zulassung erfolgt. Diese Frage lässt sich mit Hilfe der Fachinformation beantworten.

Jede Abweichung von den in der Fachinformation genannten Modalitäten stellt einen Off-Label-Use dar. Damit betrifft der Off-Label-Use neben dem Anwendungsgebiet auch die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung oder Einschränkungen durch Gegenanzeigen.

Die Fachinformation ist auf verschiedene Art und Weise zu erhalten:

- FachInfo-Service: <http://www.fachinfo.de> (notwendig ist ein Passwort für DocCheck, dieses kann kostenlos beantragt werden unter <http://www.doccheck.com>),
- AMIce-Datenbank beim BfArM: <http://www.dimdi.de>
- PharmNet.Bund, einem Kooperationsprojekt der deutschen Zulassungsbehörden, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und dem Robert Koch-Institut (RKI): <http://www.pharmnet.bund.de>
- Fachinformationen von über die EMA zugelassenen Arzneimitteln finden sich auch bei der EMA (<http://www.ema.europa.eu>). Sie sind dort in den verschiedenen europäischen Sprachen abrufbar. Der englische Begriff für die Fachinformation ist „Summary of Product Characteristics (SmPC)“ oder auf Deutsch „Zusammenfassende Merkmale eines Arzneimittels“.
- Anforderung beim pharmazeutischen Unternehmer, der nach § 11a AMG verpflichtet ist, Ärzten die Fachinformation von Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen.

Ist ein zulassungsüberschreitender Einsatz geplant, so folgt die Begutachtung den Hinweisen zur Begutachtung „Off-Label-Use“.

Der Begutachtungsfaden „Produkte der Arzneimittelversorgung im SGB V“ kann zur Klärung des Produktstatus herangezogen werden (https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/SEG6_BLF_Produkte_AM-Versorgung_geprueft_2022.pdf).

Legende zu (a): Siehe „Produkte der Arzneimittelversorgung“

Im Gutachten erfolgt die Feststellung, dass es sich nicht um ein in Deutschland in der Indikation zugelassenes Fertigarzneimittel handelt. Gegebenenfalls sollte die Krankenkasse informiert werden, dass eine andere sozialmedizinische Begutachtung sinnvoll ist. Der Begutachtungsfaden „Produkte der Arzneimittelversorgung im SGB V“ des Medizinischen Dienstes kann zur Klärung der Fragestellung hinzugezogen werden.

Legende zu (2): Ist das Arzneimittel festbetrags geregelt?

Bei jeder Anfrage einer Krankenkasse ist zu prüfen, ob es sich um ein Arzneimittel handelt, das unter die Festbetragsregelung fällt.

Zur Recherche nach Festbetragsarzneimitteln auf den Internetseiten des BfArM vgl. 2.2.3.1. Findet sich das Arzneimittel nicht in den dort bereitgestellten Übersichten aller Festbetragsarzneimittel, ist es nicht durch einen Festbetrag geregelt.

Legende zu (b): Nicht Gegenstand dieser Begutachtungsanleitung

Ist das Arzneimittel nicht durch einen Festbetrag geregelt, so ist die Begutachtung nicht Gegenstand dieser Begutachtungsanleitung. Gegebenenfalls sollte die Krankenkasse informiert werden, dass eine andere Fragestellung und sozialmedizinische Begutachtung sinnvoll ist. Der Begutachtungsfaden „Produkte der Arzneimittelversorgung im SGB V“ des Medizinischen Dienstes kann zur Klärung der Fragestellung hinzugezogen werden.

Legende zu (3): Ist das Arzneimittel zweckmäßig?

Anhand des vom behandelnden Arzt mitgeteilten Therapieziels ist zu prüfen, ob das verordnete, indikationsgerecht eingesetzte Arzneimittel zweckmäßig ist. Dazu ist zu klären, ob die Diagnose gesichert ist und ob Kontraindikationen bestehen. Zu berücksichtigen sind die in der AM-RL geregelten Ausschlüsse bzw. Ausnahmeregelungen und Begleiterkrankungen/Begleitmedikation, die zu Einschränkungen bezüglich der Verträglichkeit des Festbetragsarzneimittels führen können.

Legende zu (c): Nicht befürwortet, ggf. Verweis auf Alternative(n)

Es wird insbesondere dazu Stellung genommen, ob bei dem Patienten die Diagnose gesichert ist, Kontraindikationen oder Risiken vorliegen, die eine Anwendung verbieten oder ob Ausschlüsse nach der AM-RL vorliegen. Liegen solche vor, ist das Arzneimittel nicht zweckmäßig und kann nicht befürwortet werden.

Stehen aufzahlungsfreie Arzneimittel oder nichtmedikamentöse Alternativen zur Verfügung und kommen diese für die Versicherten infrage, wird die Alternative benannt und im Gutachten darauf verwiesen.

Legende zu (4) Antrag auf Übernahme der Aufzahlung wegen Nebenwirkungen oder unzureichendem patientenrelevanten Nutzen

Wird eine aufzahlungsfreie Versorgung mit Nebenwirkungen (4.1) begründet, erfolgt die weitere Begutachtung entsprechend den Schritten 4.1.1 bis 4.1.3 des Rasters.

Sofern zur Begründung auf einen unzureichenden patientenrelevanten Nutzen (4.2) verwiesen wird, sind die Raster-Schritte 4.2.1 bis 4.2.3 einschlägig.

Sollten beide Aspekte Grundlage eines Antrags sein, sind beide Raster-Stränge „Nebenwirkungen“ und „unzureichender Nutzen“ relevant.

Da auch zu prüfen ist, ob die behandlungsbedürftige Krankheit kausal auf das Arzneimittel im Sinne einer Nebenwirkung zurückzuführen ist, wird im Folgenden der Begriff unerwünschtes Ereignis (UE) verwendet, siehe Kapitel 2.2.1.

Legende zu (4.1.1): UE (Krankheit oder Verschlimmerung) objektiviert und behandlungsbedürftig?

Welches Ausmaß hat das UE?

Das unerwünschte Ereignis muss nach der Rechtsprechung des BSG vom 03.07.2012, Az: B 1 KR 22/11 R, über bloße Unannehmlichkeiten oder Befindlichkeitsstörungen hinausgehen und damit die Qualität einer behandlungsbedürftigen Krankheit erreichen. Es kann sich um eine zusätzliche behandlungsbedürftige Krankheit oder um eine behandlungsbedürftige Verschlimmerung einer bereits vorliegenden Krankheit handeln.

Es muss zweifelsfrei festgestellt werden, welche Krankheit neu aufgetreten ist bzw. welche Verschlimmerung einer vorbestehenden Krankheit eingetreten ist. Maßgeblich sind objektive Kriterien nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und die danach zur Verfügung stehenden Methoden, um Beschwerden zu objektivieren.

Allein das subjektive Empfinden eines Versicherten vermag dem BSG zufolge die Regelwidrigkeit und die daraus abgeleitete (zusätzliche) Behandlungsbedürftigkeit seines Zustandes nicht zu bestimmen. Bereits mit Urteil vom 06.10.1999 (Az.: B 1 KR 13/97 R) hat das BSG ausgeführt, dass die alleinigen Angaben eines Versicherten ebenso wie medizinisch nicht nachvollziehbare ärztliche Atteste zur Objektivierung nicht ausreichen:

„Wenn die Leistungspflicht der Krankenkasse jedoch unter Berufung auf Krankheitsbeschwerden geltend gemacht wird, die sich ihrer Eigenart wegen nur schwer oder gar nicht objektivieren lassen, kommt das Gericht seiner Pflicht, den Sachverhalt von Amts wegen zu erforschen, nicht dadurch nach, daß es sich auf Atteste der behandelnden Ärzte verläßt, ohne zu überprüfen, ob diese auf eigenen Feststellungen beruhen oder sich darauf beschränken, die Schilderung des Patienten von seinem Gesundheitszustand wiederzugeben. Allein die Tatsache, daß der Versicherte sich zum Arzt oder zu mehreren Ärzten begeben hat, ist kein ausreichendes Indiz, um eine Verurteilung der Krankenkasse zu bestimmten Leistungen zu rechtfertigen. Bei der Beweiswürdigung ist vor allem auch zu berücksichtigen, daß vom behandelnden Arzt nicht ohne weiteres erwartet werden kann,

er werde gegenüber der Schilderung seines Patienten kritische Vorbehalte äußern. Denn damit liefe er Gefahr, das in ihn gesetzte Vertrauen aufs Spiel zu setzen und würde seine Aufgabe, den Patienten ernst zu nehmen, um ihn auch in psychischer Hinsicht betreuen zu können, unter Umständen nicht mehr uneingeschränkt erfüllen können. Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß es zu Lasten des Versicherten geht, wenn eine behandlungsbedürftige Erkrankung nicht nachzuweisen ist.“

Objektivierbar sind UE durch konkrete Befunde, zum Beispiel bei Krankenhausaufnahme durch die Beschreibung der Befunde im Entlassungsbericht oder bei ambulanter Behandlung durch einen sorgfältig dokumentierten Verlauf. Ärztliche Befunderhebung und ärztliche Berichte über die Behandlung der Beschwerden bzw. Verschlimmerung der vorbestehenden Erkrankung sind zur Beurteilung heranzuziehen.

Krankheiten, deren Objektivierbarkeit erschwert ist, beispielsweise solche mit Schmerzsymptomen wie Migräne, können anhand vom Versicherten entsprechend sorgfältig geführter Tagebücher beurteilt werden. Etablierte krankheitsspezifische Erfassungsinstrumente, wie die visuelle Analogskala (VAS) für die Erfassung von Schmerzen oder die Expanded Disability Status Scale (EDSS) bei der Multiplen Sklerose, können ebenfalls herangezogen werden.

Ist das UE behandlungsbedürftig?

Es ist zu beschreiben, ob die Schwere der Krankheit bzw. der Verschlimmerung zur Behandlungsbedürftigkeit geführt hat. Die Art der Behandlung ist vom behandelnden Arzt darzulegen. Gemäß § 27 SGB umfasst die Krankenbehandlung u. a.

- ärztliche und zahnärztliche Behandlung
- Versorgung mit Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln
- Krankenhausbehandlung

Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen gemäß § 4 Abs. 13 Satz 3 AMG kann davon ausgegangen werden, dass es sich um behandlungsbedürftige Nebenwirkungen handelt.

Zur Objektivierung sind entsprechende Befunde, Krankenhausberichte, Verwaltungsdaten etc. heranzuziehen.

Legende zu (d): Nicht befürwortet

Sind diese Kriterien nicht erfüllt, kann eine sozialmedizinische Befürwortung nicht erfolgen.

Legende zu (4.1.2): UE hinreichend wahrscheinlich wesentlich durch die Anwendung des / der Festbetragsarzneimittel bedingt?

Handelt es sich um eine bereits bekannte Nebenwirkung eines Arzneimittels?

Bereits bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind in der Fachinformation eines Arzneimittels benannt.

In den Fachinformationen finden sich die zur Prüfung relevanten Angaben unter folgenden Punkten:

- Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“: Das aufgetretene UE kann hier genannt sein.

- Punkt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“: Zudem ist zu prüfen, ob gegebenenfalls Wechselwirkungen Auslöser des UE sind oder dazu beigetragen haben.
- Punkt 4.8 „Nebenwirkungen“: Zunächst wird geprüft, ob das aufgetretene UE dort als bereits bekannte Nebenwirkung zu finden ist.

Was kann das UE ausgelöst haben?

Unabhängig davon, ob es sich um eine bereits bekannte Nebenwirkung handelt oder nicht, ist einzuschätzen, ob das Arzneimittel grundsätzlich das UE ausgelöst haben kann. Zudem ist zu klären, welche weiteren Lebensumstände als mögliche Ursache infrage kommen. Hierzu sind die tatsächlichen Lebensumstände des Versicherten, die als (Mit-)Ursache in Betracht kommen, umfassend abzuklären. Dazu zählen neben Ernährungs-, Bewegungs- oder Rauchgewohnheiten beispielsweise auch Komorbiditäten und Komedikationen.

Wie ist die Kausalität einzuschätzen?

Unter medizinischen Gesichtspunkten sind der AkdÄ folgend verschiedene Aspekte zu prüfen:

- **zeitlicher Zusammenhang** zwischen Anwendung des Arzneimittels und Auftreten des UE
- **mögliche Alternativursachen** wie Grunderkrankungen, Komedikation, körperliche Disposition, aktuelle Exposition gegenüber anderen Risikofaktoren
- **pharmakologische Plausibilität**
Pharmakodynamische und -kinetische Aspekte können für oder gegen einen Kausalzusammenhang sprechen. So ist der AkdÄ zufolge eine erhöhte Blutungsneigung nach Antikoagulantien durch die Pharmakodynamik der Arzneimittel erklärbar.

- **Art und Häufigkeit der UE**

Hierzu führt die AkdÄ aus:

„Es gibt Krankheiten und Symptome, die typischerweise mit der Einnahme des Arzneimittels selbst oder anderen Vertretern seiner Klasse verknüpft sind, wie zum Beispiel Sehnenentzündungen und -rupturen bei Gabe von Fluorchinolonen. Dabei ist die Inzidenz eines Symptoms oder einer Krankheit, die möglicherweise durch ein Arzneimittel verursacht wurden, zu beachten. So sind Kopfschmerzen häufig und möglicherweise zufällig mit einer Arzneimittelaufnahme assoziiert, während eine aplastische Anämie selten auftritt und der Zusammenhang wahrscheinlicher ist.“²⁴

Ob zusätzlich Laborwerte oder zum Beispiel Spiegelbestimmungen des oder der Wirkstoffe zur Kausalitätsbeurteilung notwendig sind, muss im Einzelfall entschieden werden. Ebenso können zur Bewertung möglicher Komedikationen oder anderer Rahmenbedingungen weitere Angaben des Versicherten erforderlich sein, wie beispielsweise zur Anwendung nicht verordneter Arzneimittel (nicht verschreibungspflichtige oder frei verkäufliche Arzneimittel).

²⁴ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. 1. Aufl. Arzneiverordnung in der Praxis 32 (2005), Sonderheft 1, S. 11. URL: <https://docplayer.org/20312732-Avp-sonderheft-der-arzneimittelkommission-der-deutschen-aerzteschaft-1-auflage-2005-arzneimittelkommission-der-deutschen-aerzteschaft.html> [12.04.2022].

Zur Einschätzung, ob das Auftreten eines UE kausal mit der Einnahme eines Arzneimittels verbunden ist, bietet es sich an, sich an der Einteilung der AkdÄ zu orientieren:²⁵

Tabelle 3: Kausalitätsbeurteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (39;41)	
Begriff	Kriterium
sicher	Ein klinisches Ereignis, einschließlich auffälliger Laborwerte, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auftritt und nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen oder Reexposition müssen plausibel sein. Das Ereignis muss pharmakologisch oder phänomenologisch bestimmt sein, falls notwendig durch ein befriedigendes Reexpositionsverfahren.
wahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt, und wahrscheinlich nicht durch andere Umstände, wie Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Die Reaktion auf das Absetzen muss plausibel sein. Informationen über Reexposition sind nicht notwendig.
möglich	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, das in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels auftritt, aber das auch durch Begleiterkrankungen oder Komedikation erklärt werden kann. Informationen über die Reaktion beim Absetzen können fehlen oder unklar sein.
unwahrscheinlich	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, bei dem der Zeitpunkt seines Auftretens einen Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels unwahrscheinlich macht und das durch andere Umstände, wie Begleiterkrankung oder Komedikation erklärt werden kann.
unklassifiziert	Ein klinisches Ereignis, einschließlich eines auffälligen Laborwertes, mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels, das als UAW berichtet wird, bei dem für die Kausalitätsbeurteilung mehr Informationen notwendig sind, bzw. diese gerade beurteilt werden.
nicht beurteilbar	Ein Bericht über eine mögliche UAW, der nicht beurteilt werden kann, weil Informationen fehlen oder widersprüchlich sind und nicht vervollständigt oder verifiziert werden können.

Ist eine UAW-Meldung erfolgt?

Von der Krankenkasse sollte für das unerwünschte Ereignis die Meldung nach § 6 der (Muster-)Berufsordnung für Ärzte angefordert werden (siehe Anlage 7.1 „Arztfragebogen zur Übernahme von Mehrkosten bei Festbetragsarzneimitteln“, Frage Nr. 5.4). Das BSG führt hierzu in seinem Urteil vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 22, aus:

„Ein gewichtiges, stets zu überprüfendes Indiz stellt in diesem Zusammenhang auch der Umstand dar, dass der Vertragsarzt die bei dem Versicherten im Rahmen der Behandlung mit dem Festbetragsarzneimittel aufgetretenen, objektiv festgestellten behandlungsbedürftigen Krankheitserscheinungen zumindest als vermutete Nebenwirkung gemeldet hat.“

Ärzte sind verpflichtet, der AkdÄ alle ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie entsprechende Verdachtsfälle nach § 6 der (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte zu melden (siehe Anlage 7.5 „Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ der AkdÄ).

Unabhängig von der Meldung muss gutachterlich zur Kausalität Stellung genommen werden.

²⁵ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. 1. Aufl. Arzneiverordnung in der Praxis 32 (2005), Sonderheft 1, S. 10. URL: <https://docplayer.org/20312732-Avp-sonderheft-der-arzneimittelkommission-der-deutschen-aerzteschaft-1-auflage-2005-arzneimittelkommission-der-deutschen-aerzteschaft.html> [12.04.2022].

Legende zu (d): Nicht befürwortet

Ist eine Kausalität nicht anzunehmen oder sprechen insbesondere Tatsachen gegen eine ursächliche Beziehung der Arzneimittelanwendung und des Auftretens einer neuen behandlungsbedürftigen Krankheit oder der Verschlimmerung einer vorbestehenden behandlungsbedürftigen Krankheit, kann das Vorliegen eines atypischen Einzelfalles nicht bestätigt werden.

Legende zu (4.1.3): Wurden alle anderen zum Festbetrag erhältlichen Arzneimittel der Festbetragsgruppe über einen relevanten Zeitraum hinweg angewendet und traten ebenfalls objektivierte und behandlungsbedürftige UE auf?

Welche Arzneimittel der Festbetragsgruppe wurden angewendet?

Anhand der von der Krankenkasse übermittelten Angaben zu den Arzneimittelverordnungen ist zu prüfen, welche zum Festbetrag verfügbaren Arzneimittel der Festbetragsgruppe angewendet wurden. Erforderliche Angaben sind:

- Name des Arzneimittels,
- Wirkstoff,
- Dosierung und
- Zeitraum der Behandlung.

Traten ebenfalls unerwünschte Ereignisse auf?

Hier ist zu prüfen, ob die Arzneimittelalternativen

- therapeutisch geeignet sind,
- über einen relevanten Zeitraum hinweg angewendet wurden,
- nachweislich zu UE im Sinne einer „behandlungsbedürftigen Krankheit“ geführt haben und
- ob bzw. welche Behandlung die UE nach sich gezogen haben.

Welche Arzneimittel der Festbetragsgruppe stehen aufzahlungsfrei zur Verfügung?

Bei Festbetragsgruppen der Stufe 1, die nur Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen umfassen, ist zu prüfen, welche Generika oder Parallel- und Re-Importe aufzahlungsfrei verfügbar sind. Bei Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3, die Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkstoffen umfassen, geht es insbesondere darum, welche Wirkstoffe aufzahlungsfrei verfügbar sind.

Zur Recherche aufzahlungsfreier Festbetragsarzneimittel vgl. 2.2.3.1.

Welche Arzneimittelalternativen sind zumutbar?

Wenn objektivierte, behandlungsbedürftige UE aufgetreten sind, stellt sich die Frage, ob die Anwendung anderer Arzneimittel der Festbetragsgruppe zumutbar ist. Dabei ist zunächst zu prüfen, ob das UE im Zusammenhang mit den arzneilich wirksamen Bestandteilen oder den Hilfsstoffen steht.

Hilfsstoffe

Angaben zu den Hilfsstoffen finden sich üblicherweise in der Fachinformation eines Arzneimittels unter Punkt 6.1 „Liste der sonstigen Bestandteile“ oder in der AMIce-Datenbank unter „Hilfsstoffe“. Ist das UE auf einen Hilfsstoff zurückzuführen, ist zu prüfen, ob es andere Arzneimittel der Festbetragsgruppe ohne diesen Hilfsstoff gibt (vgl. 2.2.3.2).

Arzneilich wirksame Bestandteile

Steht das UE in Zusammenhang mit dem arzneilich wirksamen Bestandteil, ist in Abhängigkeit vom Schweregrad des UE und vom Ausmaß der daraus resultierenden Behandlungsbedürftigkeit sowie in Abhängigkeit von den vorhandenen therapeutischen Alternativen die Zumutbarkeit der Arzneimittelalternativen zu beurteilen. Bei UE, die über bloße Unannehmlichkeiten oder Befindlichkeitsstörungen hinausgehen und damit die Qualität einer behandlungsbedürftigen Krankheit (§ 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V) erreichen, ist in der Regel von Unzumutbarkeit von Arzneimitteln mit denselben Wirkstoffen auszugehen.

Handelt es sich um eine Festbetragsgruppe mit verschiedenen Wirkstoffen, ist bei der Suche nach Alternativen in die Prüfung einzubeziehen, ob

- das UE auch bei anderen Wirkstoffen beschrieben ist,
- wie hoch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ist oder
- ob es sich bei dem UE sogar um einen Klasseneffekt handelt.

In den Fachinformationen können sich dazu entsprechende Ausführungen finden. Manchmal ist dort auch dezidiert niedergelegt, ob und wie Absetzen oder Weiterbehandlung erfolgen sollen. Diese Angaben sind zentral für die Begutachtung. Bei Klasseneffekten scheidet in der Regel alle Wirkstoffe mit diesem UE als Behandlungsalternative aus.

In allen Fällen gilt:

- Mögliche Arzneimittelalternativen sind daraufhin zu prüfen, ob sie für die zu behandelnde (Grund-)Erkrankung des Versicherten zugelassen sind. Diese Prüfung ist erforderlich, da die zugelassenen Anwendungsgebiete (Punkt 4.1 „Anwendungsgebiete“ der Fachinformationen) von Arzneimitteln einer Festbetragsgruppe nicht zwingend deckungsgleich sind.
- Bei der Prüfung sind zudem Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen für alle Alternativen zu prüfen. Liegen Kontraindikationen vor, scheidet sie regelhaft als Verordnungsalternative aus.

Abschließend ist darzulegen, ob

- alle anderen zum Festbetrag erhältlichen, therapeutisch geeigneten Arzneimittel der Festbetragsgruppe über einen relevanten Zeitraum hinweg angewendet wurden (vgl. 2.1.4) und
- darunter ebenfalls objektivierte und behandlungsbedürftige UE aufgetreten sind.

Legende zu (d): **Nicht befürwortet: ggf. Verweis auf Alternative(n)**

Kommen zum Festbetrag erhältliche Arzneimittel der Festbetragsgruppe aufzahlungsfrei für den Versicherten infrage, wird die Alternative benannt und darauf verwiesen.

Legende zu (4.2.1): Unzureichender patientenrelevanter Nutzen objektiviert und für die Therapie klinisch relevant?

Es ist zu prüfen, inwieweit ein patientenrelevanter Nutzen (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) durch das Arzneimittel bei dem Versicherten erzielt werden kann. Das alleinige Abstellen auf nicht validierte Surrogate, zum Beispiel Laborparameter, ohne dass sich daraus eine Verbesserung im oben genannten Sinne sicher ableiten lässt, ist nicht ausreichend.

Zum Beispiel wird bei der Beurteilung von Arzneimitteln aus der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer (Mittel zur Lipidsenkung) häufig in den Anträgen auf die Absenkung des LDL-Spiegels abgestellt.

Die Fettstoffwechselstörungen selbst führen nicht unmittelbar zu Beschwerden. Lipidparameter wie LDL sind ein Risikofaktor unter einer Vielzahl von Faktoren. Ein Nutzen einer Senkung von LDL besteht nicht in der Senkung des laborchemisch gemessenen Stoffwechselfparameters, sondern zielt auf eine Verminderung der Morbidität bezogen auf kardiovaskuläre Ereignisse/Erkrankungen, beispielsweise Herzinfarkt, Schlaganfall, beziehungsweise der Mortalität, das heißt einer Verlängerung des Überlebens. Es handelt sich um einen Surrogatparameter. Dies findet sich auch in der „Zusammenfassenden Dokumentation“ des G-BA zu dieser Festbetragsgruppe.²⁶ So wird zum Beispiel auf Seite 47 eine Studie besprochen und ausgeführt:

„Die Studienergebnisse zeigen deutlich dosisabhängige relative Reduktionen des LDL-C bei allen untersuchten Wirkstoffen. Bei annähernd äquipotenten Dosierungen sind die Effekte von Rosuvastatin, Atorvastatin und Simvastatin vergleichbar. Patientenrelevante Endpunkte werden nicht untersucht, die Studiendauer von nur sechs Wochen ist dafür auch nicht geeignet. Auswirkungen auf die Ergänzung der Festbetragsgruppe ergeben sich nicht.“

oder noch deutlicher auf Seite 98:

„Es fehlen für Rosuvastatin randomisierte Langzeitvergleichsstudien, die über eine reine Senkung des LDL-C als Surrogatparameter einen positiven Nutzen in Bezug auf Morbidität und Mortalität belegen. Diese Studien liegen für andere Statine vor.“

Auch die EMA²⁷ hat die Wertigkeit von Surrogatparametern und deren Schwellenwerten beim Hypertonus, bei der Hypercholesterinämie und beim Diabetes mellitus hinterfragt. Sie führt aus:

²⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss: Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 vom 15. Oktober 2009. Stand: 23.06.2010. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1047/2009-10-15-AMR-IX-Reduktasehemmer_ZD2.pdf [12.04.2022].

²⁷ European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Concept paper on the need to update the note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders (CPMP/EWP/3020/03) and the note for guidance on the clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension (CPMP/EWP/238/95 Rev. 2) to discuss the need for outcome studies basis on safety data at the time of MAA: Doc.Ref.: EMEA/CHMP/EWP/350495/2009. Stand: 23.07.2009. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003237.pdf [12.04.2022].

Sowohl Lipidsenker als auch antihypertensive Arzneimittel zielen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (Cholesterinspiegel und Bluthochdruck), ohne dass sie zu einem kurzfristigen symptomatischen Effekt bei den Patienten führen. Das endgültige Ziel dieser pharmakologischen Strategien ist die Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität durch langfristige Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren, auf die sie abzielen. Neuere Erkenntnisse haben weitere Zweifel aufkommen lassen an der Bedeutung von Endpunkten wie HbA1C (Antidiabetika) oder Serumcholesterin (Lipidsenker) als Prädiktoren eines klinischen Nutzens für Patienten.²⁸

Hilfreich ist es, die Beschlüsse des G-BA in die Überlegungen einzubeziehen. Dazu können die Zusammenfassenden Dokumentationen zur Festbetragsgruppenbildung, Beschlüsse zur Nutzenbewertung oder auch zur frühen Nutzenbewertung des G-BA in der gleichen Indikation herangezogen werden. Soweit Aussagen zu Nutzenparametern nicht bereits in den Dokumenten zur Festbetragsgruppenbildung enthalten sind, kann danach auf der Internetseite des G-BA in den Beschlüssen zur AM-RL für diese Indikation gesucht werden (vgl. 2.2.3.3).

Der unzureichende Nutzen muss sich aus medizinischen Befunden objektivieren lassen. Objektivierbar ist der Nutzen durch konkrete Befunde, zum Beispiel bei Krankenhausaufnahme durch die Beschreibung der Befunde im Entlassungsbericht oder bei ambulanter Behandlung durch einen sorgfältig dokumentierten Verlauf. Ärztliche Befunderhebung und ärztliche Berichte über die Behandlung der Beschwerden bzw. Verschlimmerung der vorbestehenden Erkrankung sind zur Beurteilung heranzuziehen.

Krankheiten, deren Objektivierbarkeit erschwert ist, beispielsweise solche mit Schmerzsymptomen wie Migräne, können anhand vom Versicherten entsprechend sorgfältig geführter Tagebücher beurteilt werden. Etablierte krankheitsspezifische Erfassungsinstrumente, wie die visuelle Analogskala (VAS) für die Erfassung von Schmerzen oder die Expanded Disability Status Scale (EDSS) bei der Multiplen Sklerose, können ebenfalls herangezogen werden.

Aus dem angegebenen unzureichenden Nutzen bzw. Unterschied des Nutzens muss sich für den betroffenen Patienten eine individuelle, klinische Relevanz für die Therapie ableiten lassen.

Eine Änderung, die nicht klinisch relevant ist, kann ebenso wenig einen unzureichenden Nutzen belegen wie eine Änderung von nicht validierten Surrogatparametern.

²⁸ „Both lipid-lowering and antihypertensive agents target cardiovascular risk factors (cholesterol levels and high BP) with no short-term symptomatic effect on patients. The final goal of these pharmacological strategies is to reduce cardiovascular mortality and morbidity by reducing the longterm impact of the cardiovascular risk factor they are targeting ...Recent developments have raised additional doubts on the value of parameters such as HbA1c (antidiabetics) or serum cholesterol (lipid-lowering agents) as predictors of clinical benefit for patients.”

Legende zu (d) Nicht befürwortet

Finden sich lediglich Veränderungen von Surrogatparametern oder ist der Effekt so klein, dass er für die Therapie bzw. das therapeutische Ziel nicht eindeutig von Bedeutung ist, wird aus sozialmedizinischer Sicht keine Befürwortung ausgesprochen.

Legende zu (4.2.2): Unzureichender patientenrelevanter Nutzen hinreichend wahrscheinlich durch die Anwendung des / der Festbetragsarzneimittel bedingt?

Um festzustellen, ob ein unzureichender Nutzen bei dem Versicherten auf die Anwendung eines Festbetragsarzneimittels zurückzuführen ist, sollte bei einer Dauermedikation anhand der Verordnungsdaten nachvollzogen werden, ob eine ausreichende Menge und Dosis verordnet wurde (vgl. 2.1.4).

Zu klären ist, ob es Anhaltspunkte dafür gibt, dass der Versicherte nicht adhärent war. Das bedeutet: Sind dem Versicherten die in Betracht kommenden, zum Festbetrag erhältlichen und nach ihrer Wirkungsweise therapeutisch geeigneten Arzneimittel verordnet worden und hat der Versicherte die verordneten Arzneimittel über einen therapeutisch relevanten Zeitraum hinweg auch tatsächlich in vorgeschriebener Weise angewendet? Bestehen Zweifel an der Therapietreue, sind gegebenenfalls Medikamentenspiegel in Erwägung zu ziehen.

Der Frage ist nachzugehen, ob andere medizinische Aspekte, zum Beispiel eine Erkrankung in Schüben und Remissionen oder mit ondulierenden Verläufen, ebenfalls als Ursache in Betracht zu ziehen sind.

Zu klären ist, ob Komedikationen, Komorbiditäten oder andere Lebensumstände den Nutzen der Arzneimitteltherapie beeinträchtigt haben. So können beispielsweise Wechselwirkungen von Wirkstoffen, die mit erheblicher Abschwächung der Wirksamkeit einhergehen, pharmakologisch plausibel zu einer Verringerung des Nutzens führen.

Angegebene Unterschiede des Nutzens bei wirkstoffgleichen Arzneimitteln sind auch angesichts der Zulassungsvoraussetzungen für Generika primär nicht nachvollziehbar (vgl. 2.2.2).

Legende zu (d) Nicht befürwortet

Ist der unzureichende patientenrelevante Nutzen nicht allein auf die Anwendung des Arzneimittels zurückzuführen und lassen sich nach Abwägen aller Umstände ernste Zweifel hinsichtlich einer anderen Ursache nicht ausräumen, wird aus sozialmedizinischer Sicht keine Befürwortung ausgesprochen.

Legende zu (4.2.3): Wurden alle anderen zum Festbetrag erhältlichen Arzneimittel der Festbetragsgruppe über einen relevanten Zeitraum hinweg angewendet und wurde ebenfalls kein ausreichender patientenrelevanter Nutzen objektiviert?

Anhand der von der Krankenkasse übermittelten Angaben zu den Arzneimittelverordnungen ist zu prüfen, welche zum Festbetrag verfügbaren Arzneimittel der Festbetragsgruppe angewendet wurden. Darüber hinaus ist festzustellen, ob diese ausreichend lange zur Bewertung eines Therapieerfolges verwendet wurden. Erforderliche Angaben sind:

- Name des Arzneimittels,
- Wirkstoff,
- Dosierung und
- Zeitraum der Behandlung.

Außerdem ist zu beurteilen, ob die Arzneimittel ebenfalls keinen objektivierbaren, ausreichenden patientenrelevanten Nutzen, der für die Therapie bedeutsam ist, zeigten.

Befunde zur Objektivierung des angegebenen unzureichenden Nutzens sind von der Krankenkasse anzufordern und dem Medizinischen Dienst zu übermitteln.

Zur Recherche auf zahlungsfreier Festbetragsarzneimittel vgl. Abschnitt 2.2.3.1.

Insbesondere bei Festbetragsgruppen mit verschiedenen Wirkstoffen sind bei der Suche nach Alternativen folgende Punkte in die Prüfung einzubeziehen:

- Mögliche Arzneimittelalternativen sind daraufhin zu prüfen, ob sie für die zu behandelnde (Grund-)Erkrankung des Versicherten zugelassen sind. Diese Prüfung ist erforderlich, da die zugelassenen Anwendungsgebiete (Punkt 4.1 „Anwendungsgebiete“ der Fachinformationen) von Arzneimitteln einer Festbetragsgruppe nicht zwingend deckungsgleich sind.
- Bei der Prüfung sind zudem Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen für alle Alternativen zu prüfen. Liegen Kontraindikationen vor, scheiden sie regelhaft als Verordnungsalternative aus.

Legende zu (d) Nicht befürwortet, ggf. Verweis auf Alternative(n)

Wurden nicht alle anderen zum Festbetrag erhältlichen Arzneimittel ausreichend lange angewendet oder konnte nicht objektivierbar gezeigt werden, dass kein patientenrelevanter Nutzen, der für das therapeutische Ziel von Bedeutung ist, erreicht wird, wird aus sozialmedizinischer Sicht keine Befürwortung ausgesprochen. Gegebenenfalls wird auf diese Arzneimittel verwiesen.

Legende zu (5): Keine andere therapeutische Option zum oder unter dem Festbetrag vorhanden?

Ist ein Wechsel zu anderen therapeutischen Optionen, zum Beispiel wegen Kontraindikationen gegen alle anderen Arzneimittel in der Festbetragsgruppe, medizinisch indiziert, sind weitere medikamentöse und nichtmedikamentöse Verfahren zu prüfen.

Recherche von Alternativen:

Es ist zu prüfen, ob für den Versicherten Arzneimittel anderer Festbetragsgruppen und nichtfestbetragsgeregelte Arzneimittel sowie nichtmedikamentöse Verfahren infrage kommen.

Indikationsbezogene Recherchen zu Alternativarzneimitteln können über die AMIce-Datenbank beim BfArM (<http://www.dimdi.de>), über PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de>) oder über die Rote Liste (www.roteliste.de) durchgeführt werden. Die Ergebnisse müssen anhand der Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels jedoch noch einmal überprüft werden.

Behandlungsalternativen - auch nichtmedikamentöser Art - können mit Hilfe folgender Quellen identifiziert werden:

- Health Technology Assessments,
- Metaanalysen und Reviews, zum Beispiel der Cochrane-Collaboration,
- Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,
- Therapiehinweise (nach § 17 der AM-RL),
- qualitätsgesicherte internationale und nationale Leitlinien.

Die Bewertung dieser Alternativen sollte als wesentlichsten Aspekt die Eignung für den jeweiligen Patienten berücksichtigen. Die Abrechnungsfähigkeit der alternativen Methoden zulasten der GKV muss geprüft werden.

Bei der Prüfung von Alternativen ist nicht nur die Verträglichkeit zu beachten, sondern auch, ob mit der alternativen Therapie ein vergleichbarer Nutzen erzielt werden kann.

Ein patientenrelevanter Nutzen spiegelt sich in Parametern zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität wider (§ 35 Abs. 1b SGB V). Auf nicht validierte Surrogate kann nicht abgestellt werden. Aussagen zur Akzeptanz von Surrogatparametern in der GKV finden sich in den Beschlüssen und den erläuternden Dokumenten des G-BA, insbesondere zu Festbetragsgruppenbildungen. Soweit Aussagen zu Nutzenparametern nicht bereits in den Dokumenten zur Festbetragsgruppenbildung enthalten sind, kann danach auf der Internetseite des G-BA in den Beschlüssen zur AM-RL für diese Indikation gesucht werden.

Um Nutzen und Verträglichkeit zu prüfen, wird vorgeschlagen zunächst in der Fachinformation zu suchen, ob bereits Aussagen zu vergleichenden klinischen Prüfungen und ihren Ergebnissen enthalten sind. Als weitere Quellen können gegebenenfalls der Beurteilungsbericht (EPAR) der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) oder die AM-RL dienen. Erst wenn sich hier keine Angaben finden, ist eine weitere Recherche unumgänglich.

Bei Existenz verschiedener, gleichermaßen zweckmäßiger und notwendiger Behandlungsmöglichkeiten dürfen die Kosten für den vergleichbaren zu erwartenden Erfolg zumindest nicht höher als für das begehrte Arzneimittel sein.

Liegen erhebliche Unterschiede im Hinblick auf die Verträglichkeit oder den Nutzen nachweislich zulasten anderer therapeutischer Optionen vor, ist ein Verweis nicht möglich.

Legende zu (e): Nicht befürwortet, Verweis auf Alternative(n)

Stehen aufzahlungsfreie Arzneimittel oder nichtmedikamentöse Alternativen zur Verfügung und kommen diese für den Versicherten infrage, wird die Alternative benannt und im Gutachten darauf verwiesen.

Legende zu (6): Heilversuch von ausreichender Dauer mit geeignetem Zielparameter durchgeführt?

Ist bereits ein Heilversuch mit dem beantragten Arzneimittel durchgeführt worden, ist Folgendes zu prüfen:

- War das Therapieziel für die Behandlung angemessen?
- Wurde bei den Zielparametern auf patientenrelevanten Nutzen abgestellt oder handelt es sich um nichtvalidierte Surrogatparameter?
- War die Dauer des Heilversuchs für eine sichere Beurteilung ausreichend lang?

Das Therapieziel muss mit der zugelassenen Indikation des Arzneimittels übereinstimmen und für den individuellen Patienten angemessen sein.

Bei den Zielparametern ist auf patientenrelevanten Nutzen abzustellen. Ein patientenrelevanter Nutzen spiegelt sich in Parametern zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität wider. Auf nicht validierte Surrogate kann nicht abgestellt werden.

Die Dauer des Heilversuchs richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung sowie dem individuellen Krankheitsverlauf.

Legende zu (f) Nicht befürwortet, Festlegung von Dauer und Zielparameter eines Heilversuchs

Sind die oben genannten Voraussetzungen nicht oder nur teilweise erfüllt, wird die Kostenübernahme der Mehr- bzw. Aufzahlung nicht befürwortet.

Im Gutachten wird sozialmedizinisch ein Heilversuch mit einem aufzahlungspflichtigen Arzneimittel gemäß der BSG-Rechtsprechung empfohlen. Im Gutachten sind die folgenden Parameter des Versuchs zu konkretisieren, die gegebenenfalls auch telefonisch mit dem behandelnden Arzt konsentiert werden können:

- Therapieziel
- Zielparameter zur Erfassung
- Dauer des Heilversuchs

Bei den Zielparametern ist auf patientenrelevanten Nutzen abzustellen. Ein patientenrelevanter Nutzen spiegelt sich in Parametern zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität wider. Auf nicht validierte Surrogate kann nicht abgestellt werden.

Die Dauer des Heilversuchs ist zeitlich zu begrenzen. Sie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung sowie dem individuellen Krankheitsverlauf.

So kann beispielsweise bei einem Patienten mit einem festgestellten Therapieversagen bei COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) als zu erfassender Zielparameter eine Verminderung von akuten, behandlungsbedürftigen Exazerbationen (Verschlechterung der COPD-Symptome wie Atemnot) definiert werden. Anders als bei reinen Lungenfunktionsparametern handelt es sich bei der Verminderung behandlungsbedürftiger Exazerbationen um einen patientenrelevanter Nutzenparameter. Wurde der Patient innerhalb des letzten Jahres unter adäquater Therapie dreimal ambulant oder stationär wegen akuter Exazerbationen behandelt, kann ein Therapieerfolg im Rahmen eines Heilversuchs nicht kurzfristig beurteilt werden. Deshalb wäre in diesem Beispielfall ein Heilversuch für die Dauer von mindestens einem Jahr in Erwägung zu ziehen.

Die Krankenkasse befristet den Heilversuch und teilt dem Versicherten die oben genannten Zielparameter mit.

Legende zu (7): War der Heilversuch erfolgreich?

Nach Durchführung eines Heilversuchs erfolgt eine Begutachtung auf Grundlage der vorgelegten und bewerteten Parameter beziehungsweise der zuvor festgelegten Parameter des Heilversuchs. In beiden Fällen sind in der Regel die Verordnungsdaten und ärztliche Befundberichte heranzuziehen.

Wurde der Antrag auf Übernahme der Aufzahlung mit UE begründet, ist zu begutachten, ob der Wegfall oder der deutliche Rückgang der UE vollbeweislich gesichert ist. Es ist zu prüfen, ob die UE nicht wieder aufgetreten sind oder die Symptomatik deutlich rückläufig ist.

Wurde der Antrag mit einem unzureichendem Nutzen unter zum Festbetrag erhältlichen Therapien begründet, ist zu prüfen, ob sich vollbeweislich eine Verbesserung des Nutzens zeigt, der bei der Therapie des individuellen Patienten klinisch relevant ist. Außerdem ist zu prüfen, ob die Verbesserung des Nutzens mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auf der Anwendung des aufzahlungspflichtigen Arzneimittels beruht.

Die Begutachtung orientiert sich an Schritt 4.1.2 bzw. 4.2.2.

Legende zu (g) Nicht befürwortet

Sind die UE wieder aufgetreten oder ist ein Nutzen der Behandlung auch nach Umstellung nicht nachweisbar, muss der Heilversuch als gescheitert betrachtet werden. Die weitere Verordnung des aufzahlungspflichtigen Arzneimittels zulasten der GKV ist nicht gerechtfertigt und wird sozialmedizinisch nicht befürwortet.

Legende zu (h) Atypischer Einzelfall

Zeigt der Heilversuch, dass das aufzahlungspflichtige Arzneimittel ohne Auftreten von UE bei vergleichbarem Nutzen vertragen wird (bei UE durch das Festbetragsarzneimittel) bzw. einen größeren Nutzen hat bei unzureichendem Nutzen des Festbetragsarzneimittels, liegt nach medizinischem Wissensstand und verfügbaren Alternativen zum Zeitpunkt der Begutachtung unter Berücksichtigung ihrer Kosten ein atypischer Einzelfall vor.

In Abhängigkeit von Art und Dauer der Erkrankung wird die Behandlung ohne Notwendigkeit eines erneuten Heilversuchs befürwortet.

3 Zusammenarbeit Krankenkasse / Medizinischer Dienst in der Einzelfallbegutachtung

Bei Begutachtungsfragen zur Versorgung mit Arzneimitteln ist die strukturierte Zusammenarbeit zwischen Krankenkasse und Medizinischem Dienst notwendig.

3.1 Fallbearbeitung, Fallauswahl und Einleitung der sozialmedizinischen Fallberatung durch die Krankenkasse

Die **Fallauswahl** obliegt der Krankenkasse. Insbesondere wenn die Krankenkasse mögliche Anhaltspunkte dafür sieht, dass eine atypische Fallgestaltung im Sinne des BSG vorliegt, wird die Beauftragung des Medizinischen Dienstes empfohlen.

In der sozialmedizinischen **Fallberatung** ist gegebenenfalls die Fragestellung zu präzisieren und die Krankenkasse zu bitten, fehlende Unterlagen anzufordern.

Gemäß § 276 Abs. 1 SGB V sind die Krankenkassen verpflichtet, dem Medizinischen Dienst die für sozialmedizinische Beratung und Begutachtung erforderlichen Unterlagen vorzulegen. Außerdem besteht eine Auskunftspflicht des Arztes oder von Angehörigen eines anderen Heilberufs nach § 100 SGB X.

Folgende Unterlagen sollten insbesondere vorliegen:

- konkrete Fragestellung der Krankenkasse,
- Anträge und Ausführungen des Versicherten, sofern vorhanden,
- ein vom behandelnden Arzt ausgefüllter Arztfragebogen zur Übernahme von Mehrkosten bei Festbetragsarzneimitteln (Anlage 7.1),
- bisherige Arzneimitteltherapie: Auflistung aller für den Versicherten verordneten und abgerechneten Arzneimittel der letzten fünf Jahre. Die Auflistung ist zwingend in einem weiterverarbeitbaren Datenformat (MS Excel) zu übermitteln. Zu den erforderlichen Angaben vgl. Anlage 7.2.
- Leistungsauszug der Krankenkasse oder andere Krankenkassendaten über weitere ambulante, stationäre rehabilitative oder andere Leistungen (aus den letzten fünf Jahren),
- Arbeitsunfähigkeitszeiten und -diagnosen.

Liegen der Krankenkasse weitere für die beantragte Kostenübernahme relevante Daten (zum Beispiel Krankenhausentlassungsberichte, andere ärztliche Befundberichte) vor, sind diese dem Begutachtungsauftrag beizufügen.

3.2 Sozialmedizinische Fallberatung

Es gelten grundsätzlich für die Beurteilung die gleichen Kriterien, wie bei der Begutachtung nach Aktenlage.

Bei einer eindeutigen Fallgestaltung, bei der keine Empfehlung ausgesprochen wird, kann auf ein ausführliches Gutachten verzichtet werden. Im Falle einer sozialmedizinischen Empfehlung zur Kostenübernahme eines zeitlich befristeten Heilversuchs oder beim atypischen Einzelfall sollte immer ein ausführliches schriftliches Gutachten erstellt werden.

4 Gutachten

In der Regel wird ein Gutachten nach Aktenlage oder ausnahmsweise nach fachlicher Einschätzung durch den Medizinischen Dienst ein Gutachten mit persönlicher Befunderhebung erstellt.

Die Entscheidung über die angemessene Art und den Umfang der Begutachtung trifft der Medizinische Dienst.

4.1 Begutachtung nach Aktenlage

Ein sozialmedizinisches Gutachten nach Aktenlage ist möglich, wenn genügend aussagefähige medizinische Informationen vorliegen.

Die Begutachtung folgt den einzelnen Schritten des Rasters der Begutachtung. Es finden sich zu den jeweiligen Schritten Erläuterungen zum Vorgehen und Hilfestellungen. Es wird empfohlen, diese zu beachten.

Führt die Beantwortung einer Frage im Raster dazu, dass keine sozialmedizinische Empfehlung ausgesprochen werden kann, entfallen alle weiteren Begutachtungsschritte. Die Begutachtung kann an jedem Schritt des Rasters einsteigen, wenn bereits erkennbar ist, dass eine Empfehlung an diesem Schritt scheitert.

Im Falle einer sozialmedizinischen Empfehlung zur Kostenübernahme sollte immer ein ausführliches schriftliches Gutachten, das alle Schritte des Rasters abarbeitet, erstellt werden. Eine positive Empfehlung sollte stets mit dem Hinweis verknüpft sein, dass es sich um die Begutachtung eines individuellen Patienten handelt und das Ergebnis nicht auf andere Patienten übertragen werden kann. Im Gutachten sollte darauf hingewiesen werden, dass die Bewertung auf dem derzeitigen medizinischen Kenntnisstand und den zurzeit mit den Therapien verbundenen Kosten beruht. Eine Vielzahl von Änderungen sowohl den individuellen Patienten betreffend, aber auch generelle Aspekte, wie beispielsweise Änderungen der Festbetragsgruppen, der Preise, der Zulassungen, können Anlass für eine neue Bewertung sein, die auch gegebenenfalls zu einem anderem Ergebnis führen könnte. Ist für den Gutachter erkennbar, dass ein Kriterium der BSG-Rechtsprechung nicht erfüllt ist, reicht die Bearbeitung dieses einzelnen Kriteriums aus. Eine weitergehende Begutachtung ist dann in der Regel nicht notwendig. Das Beurteilungskriterium des Rasters aus Kapitel 2.3, auf das sich die Begutachtung bezieht, wird im Gutachten benannt.

In Abhängigkeit von den aufgeworfenen Fragestellungen der Krankenkasse kann bei Sozialgerichtsfällen eine weiterführende Begutachtung notwendig sein.

4.2 Gutachten mit persönlicher Befunderhebung

Die Begutachtung durch persönliche Befunderhebung ist in der Regel entbehrlich. Diese Begutachtungsform stellt einen Ausnahmefall bei der Begutachtung dar. Über die Notwendigkeit wird unter medizinischen Gesichtspunkten vom Medizinischen Dienst entschieden.

Inhalte der Gutachten nach Aktenlage oder mit persönlicher Befunderhebung
Die Inhalte des Gutachtens folgen dem Raster im Kapitel 2.3.

4.3 Gliederungspunkte des Gutachtens

Gliederungspunkte des Gutachtens nach Aktenlage und des Gutachtens mit persönlicher Befunderhebung sind identisch.

- **Frage(n) der Krankenkasse**
Genauere Wiedergabe aller Fragen.
- **Medizinische Unterlagen**
Auflistung der Informationen unter Angabe der Quelle, die zur Begutachtung vorgelegt wurden.
- **Vorgeschichte/Anamnese**
Darstellung des medizinischen Sachverhalts.
- **Diagnose/ICD-Schlüssel**
- **Sozialmedizinische Beurteilung und Feststellungen**
- Zusammenfassende und verständliche Darstellung des Ergebnisses der Begutachtung.

5 Vorgehen bei Widerspruch

Erhebt der Versicherte Widerspruch gegen den Bescheid der Krankenkasse, der auf der Grundlage einer gutachtlichen Stellungnahme des Medizinischen Dienstes getroffen wurde, kann die Krankenkasse dem Medizinischen Dienst unter Beifügung einer Kopie des Widerspruchsschreibens einen weiteren Begutachtungsauftrag erteilen.

Sollte sich der Widerspruch des Versicherten ausschließlich gegen den Entscheid der Krankenkasse richten (ohne Vorlage neuer medizinischer Befunde), prüft die Krankenkasse, ob ein weiteres Gutachten erstellt werden muss.

Richtet sich der Widerspruch des Versicherten gegen die sozialmedizinische Beurteilung, sollte der Widerspruch nach Möglichkeit durch medizinische Unterlagen des behandelnden Arztes näher begründet sein. Ohne neue medizinische Befunde ergibt sich keine neue Beurteilungsgrundlage.

6 Ergebnismitteilung

Art und Umfang der Ergebnismitteilung sind gesetzlich festgelegt (§ 277 SGB V).

Der Medizinische Dienst leitet der beauftragenden Krankenkasse umgehend das Gutachten zu. Die Krankenkasse erhält gegebenenfalls vorab eine Mitteilung über das Ergebnis der Begutachtung.

Grundsätzlich liegt die rechtsverbindliche Benachrichtigung des Versicherten über das Ergebnis einer gutachtlichen Stellungnahme, wenn sie mit einer Entscheidung der Krankenkasse verbunden ist, im Zuständigkeitsbereich der Krankenkasse.

7 Sonstiges

Unabhängig vom Einzelfall wird den Krankenkassen generell empfohlen, eine mögliche Kostenübernahme im Rahmen einer atypischen Einzelfallgestaltung zeitlich zu befristen oder darauf hinzuweisen, dass bei wesentlichen Änderungen der Rahmenbedingungen ein Widerruf der Kostenübernahme jederzeit möglich ist. Diese Empfehlung ist darin begründet, dass das sozialmedizinische Gutachten grundsätzlich auf einer zum Erstellungszeitpunkt aktuellen Bewertung der medizinischen, ökonomischen und sonstigen Rahmenbedingungen beruht. Wesentliche Änderungen der Rahmenbedingungen, wie beispielsweise das Hinzukommen neuer generischer, nicht aufzahlungspflichtiger Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe, können Anlass für eine Neubewertung sein.

8 Anlagen

8.1 Arztfragebogen zur Übernahme von Mehrkosten bei Festbetragsarzneimitteln

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen gut leserlich aus. Weitere Ausführungen können auf einem Beiblatt anfügt werden.

Versichertenname: _____

Versichertennummer: _____

Angaben zum Arzneimittel, das eingesetzt werden soll:

Handelsname: _____

Wirkstoff: _____

Dosis: _____

Darreichungsform: _____

Applikationsart: _____

Dosierungsschema: _____

1. Aus welchen medizinischen Gründen wird das Arzneimittel verordnet (Diagnose, Therapieziel)? Wie wurde die Diagnose gesichert?

2. Aus welchem Grund ist das Arzneimittel, das eingesetzt werden soll, die einzige Alternative?

3. Welche Arzneimittel wurden bisher mit welchem Ergebnis angewendet?

(Bitte machen Sie Angaben zur Dosierung, zum Zeitraum der Behandlung, zum Ergebnis sowie ggf. aufgetretenen Nebenwirkungen.)

4. Ergeben sich aus Begleitmedikation, Begleiterkrankungen oder Lebensumständen Einschränkungen hinsichtlich des Einsatzes der Arzneimittel der Festbetragsgruppe? Wenn ja, welche?

5. Bei welchen der zum Festbetrag erhältlichen Arzneimittel sind Nebenwirkungen aufgetreten?
(Sind Nebenwirkungen aufgetreten, beantworten Sie bitte auch die Fragen 5.1 – 5.4)

5.1 Welche Nebenwirkungen traten jeweils bei welchem Arzneimittel auf?

5.2 Haben diese Nebenwirkungen die Qualität einer behandlungsbedürftigen Erkrankung erreicht? Anhand welcher Befunde lässt sich das objektiveren und wie wurden sie behandelt?
(Bitte legen Sie die in Zusammenhang mit den aufgetretenen Nebenwirkungen erhobenen Befunde und Behandlungsmaßnahmen dar.)

5.3 Sind die aufgetretenen Nebenwirkungen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit auf das/die eingesetzte(n) Arzneimittel zurückzuführen? Können auch andere Ursachen/Lebensumstände infrage kommen?

5.4 Ist eine Meldung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemäß § 6 der Muster-Berufsordnung erfolgt?

ja nein

(Falls ja, bitte Kopie und, soweit vorhanden, Bewertung durch die zuständige Stelle beifügen.)

Datum

Stempel und Unterschrift
der Ärztin/des Arztes

Anlagen wurden beigelegt:

ja nein

8.2 Verordnungen

Vorliegen sollte eine Auflistung aller für den Versicherten verordneten und abgerechneten Arzneimittel der letzten fünf Jahre mit weiteren Informationen zu diesen Arzneimitteln. Die Auflistung ist zwingend in einem weiterverarbeitbaren Datenformat (MS Excel) zu übermitteln. Die Datei sollte folgende Spalten enthalten:

- PZN
- Handelsname
- ATC-Code
- Wirkstoff
- Mengenfaktor
- Packungsmenge
- Packungsmengeneinheit
- Darreichungsformenkürzel
- Darreichungsform
- AVP
- Festbetrag
- Verordnungsdatum
- Abgabedatum
- BSNR
- LANR
- Vorname
- Nachname

Weitere Informationen zu den erforderlichen Dateiinhalten:

Spaltenbezeichnung:	PZN	Handelsname	ATC-Code	Wirkstoff	Mengenfaktor	Packungsmenge
Inhalt:	Pharmazentralnummer	Handelsname des Arzneimittels	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation in der amtlichen Fassung gemäß § 73 Abs. 8 SGB V	Name des Wirkstoffs: ATC-Bezeichnung	Mengenfaktor laut ärztlicher Verordnung	Gibt die in einer Packung enthaltene Menge an. Bei gebündelten Packungen treten Werte wie z.B. "3x5" oder "12x5x3" auf
Beispiel:	07699322	Sortis 10 mg Filmtabletten	C10AA05	Atorvastatin	3	30
Datenherkunft:	Abrechnungsdaten nach § 300 SGB V	GKV-Abrechnungsverzeichnis	GKV-Abrechnungsverzeichnis	GKV-Abrechnungsverzeichnis	Abrechnungsdaten nach § 300 SGB V	GKV-Abrechnungsverzeichnis

Spaltenbezeichnung:	Packungsmengeneinheit	Darreichungsformenkürzel	Darreichungsform	AVP	Festbetrag	Verordnungsdatum
Inhalt:	Einheit der Packungsmenge (z.B. mg, ml, St.)	Kürzel der Darreichungsform	Bezeichnung der Darreichungsform	Apothekenverkaufspreis einer Packung in Euro zum Abgabzeitpunkt	Festbetrag einer Packung in Euro zum Abgabzeitpunkt	Zeitpunkt der ärztlichen Verordnung
Beispiel:	St.	FTA	Filmtablette	40,10 €	11,83 €	05.04.2013
Datenherkunft:	GKV-Abrechnungsverzeichnis	GKV-Abrechnungsverzeichnis	GKV-Abrechnungsverzeichnis	GKV-Abrechnungsverzeichnis	GKV-Abrechnungsverzeichnis	Abrechnungsdaten nach § 300 SGB V

Spaltenbezeichnung:	Abgabedatum	BSNR	LANR	Vorname	Nachname
Inhalt:	Zeitpunkt der Abgabe in der Apotheke	Betriebsstättennummer des verordnenden Arztes (9-stellig)	Lebenslage Arztnummer des verordnenden Arztes (9-stellig)	Vorname des verordnenden Arztes	Nachname des verordnenden Arztes
Beispiel:	27.04.2013	123456789	123456789	Sabine	Mustermann
Datenherkunft:	Abrechnungsdaten nach § 300 SGB V	Abrechnungsdaten nach § 300 SGB V	Abrechnungsdaten nach § 300 SGB V	sofern vorhanden	sofern vorhanden

Die gesetzliche Grundlage für die Abrechnung von Arzneimitteln mit den gesetzlichen Krankenkassen ist § 300 SGB V. Mit dem „GKV-Abrechnungsverzeichnis Arzneimittel“ stehen den Krankenkassen zudem aktuelle und umfassende Strukturinformationen zur Verfügung.

Somit verfügen alle Krankenkassen über die zur Begutachtung erforderlichen Arzneimitteldaten. Sie liegen bei den Krankenkassen selbst und/oder bei von ihnen beauftragten (Abrechnungs-)Dienstleistern vor.

8.3 Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Eingangsvermerk (auch Verdachtsfälle)

an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemäß der Berufsordnung für Ärzte

Postfach 120864 • 10598 Berlin
 Fax: 030 / 400456-555 • Tel.: 030 / 400456-500 • www.akdae.de

Patient / in

Initialen Geburtsdatum

Geschlecht Schwangerschaft
 w m _____ . Monat

Gewicht Größe
 _____ kg _____ cm

Beobachtete unerwünschte Wirkung

Aufgetreten am . . Dauer

Arzneimittel (Genauere Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)	Applikation	Dosierung	Dauer der Anwendung		Indikation
			von	bis	
1					
2					
3					
4					
5					

Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr. 1 2 3 4 5 Bitte kreuzen Sie mind. ein Arzneimittel an.

Krankheiten und andere anamnestische Besonderheiten
 (z. B. Allergien, Rauchen, Alkohol, Leber- / Nierenfunktionsstörungen, ggf. ICD-Codierung)

Relevante Untersuchungsergebnisse
 (z. B. Laborwerte mit Datum)

Maßnahmen / Therapie

Folgen der vermuteten UAW

Tod (Sektion: ja nein)

lebensbedrohend

ohne Schaden erholt

Krankenhausaufenthalt

Krankenhausaufenthalt verlängert

noch nicht erholt

bleibende Schäden oder Behinderung

vorübergehend schwer beeinträchtigt

Sonstiges:

unbekannt

Therapieabbruch nach UAW

ja nein keine Angabe

Besserung nach Therapieabbruch

ja nein keine Angabe

Verschlechterung nach erneuter Gabe

ja nein keine Angabe

Das Beilegen des Arztbriefes und / oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich.

Name des Arztes: _____ Klinik: ja nein Datum: _____

Fachrichtung: _____

Anschrift: _____

Telefonnummer: _____

E-Mail: _____ Unterschrift _____

Entnommen: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/UAW-Meldung-online.html> [12.04.2022]

Anhang I: BSG-Urteil vom 01.03.2011, Az.: B 1 KR 10/10 R

Leitsätze²⁹

1. Versicherte können Festbetragsfestsetzungen für Arzneimittel anfechten, wenn ihnen vertragsärztlich ein nicht zum Festbetrag erhältliches Arzneimittel verordnet wurde.
2. Festbetragsgruppen von Arzneimitteln sind anhand des Inhalts der Arzneimittelzulassungen zu bilden, soweit nicht eine neuere Studienlage Therapiehinweise oder Verordnungseinschränkungen rechtfertigt, die für die Gruppenbildung erheblich sind.
3. Eine therapeutische Verbesserung, die die Aufnahme patentgeschützter Arzneimittel in eine Festbetragsgruppe verbietet, ist evidenzbasiert anhand klinischer Studien mit patientenrelevanten Endpunkten nachzuweisen.

Tenor

Die Revision des Klägers gegen das Urteil des Landessozialgerichts Berlin-Brandenburg vom 24. Februar 2010 wird zurückgewiesen.

Kosten des Revisionsverfahrens sind nicht zu erstatten.

Tatbestand

- 1 Die Beteiligten streiten über die Festsetzung eines Festbetrages für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Atorvastatin.
- 2 Der im Jahre 1954 geborene Kläger ist freiwillig bei einer Ersatzkasse versichert. Er leidet an erhöhten Blutfettwerten (Hyperlipoproteinämie) und beginnender geringer Arteriosklerose in den Halsschlagadern. Hinweise für eine koronare Herzerkrankung bestehen nicht. Seine vertragsärztlich verordnete Therapie zielt mittels Statinen erfolgreich auf die Absenkung seines LDL-Cholesterin-Werts (an Lipoprotein geringer Dichte <LDL> gebundenes Cholesterin, das im Blutkreislauf zur Leber transportiert wird) im Serum auf weniger als 70 mg/dl. Statine dienen insbesondere dazu, als zu hoch angesehene Spiegel von LDL-Cholesterin im Menschen zu senken. Hierzu vermindern sie die körpereigene Erzeugung dieses Stoffes, indem sie die Wirkung des Schlüsselenzyms für die Cholesterinproduktion in Körperzellen (β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym A-Reduktase <HMG-CoA-Reduktase>) hemmen. Die Zellen reagieren auf den hierdurch hervorgerufenen Cholesterinmangel, indem sie vermehrt Rezeptoren bilden, die das LDL aus dem Blut aufnehmen. Zur Gruppe der Statine gehören ua Atorvastatin und Simvastatin. Der Kläger erhält seit 2003 vertragsärztliche Verordnungen über in Deutschland zugelassene Fertigarzneimittel mit Statinen, und zwar zunächst Sortis 20 mg/d mit dem Wirkstoff Atorvastatin, ab 2005 das Kombipräparat Inegy 10/20 mit den Wirkstoffen Ezetimib und Simvastatin, das der Kläger - ärztlich attestiert - bestens verträgt, und am 23.11.2009 Atorvastatin 40 mg N3 "aut idem". Der Wirkstoff Atorvastatin wird synthetisch hergestellt und genießt bis 2011 Patentschutz. Sortis wurde am 17.12.1996 mit den Wirkstärken 10, 20, 40 mg, später auch mit der Wirkstärke 80 mg arzneimittelrechtlich zugelassen. Seine Zulassung erstreckt sich nach der Fachinformation ua auf das Anwendungsgebiet der primären und kombinierten Hypercholesterinämie. Für diese Anwendungsgebiete sind auch die übrigen Arzneimittel zugelassen, die als Wirkstoffe die Statine Fluvastatin, Lovastatin,

²⁹ <http://juris.bundessozialgericht.de> [20.02.2013]

Pravastatin und Simvastatin enthalten. Der Beigeladene zu 1. fasste auf der Grundlage einer Anhörung und einer gutachterlichen Stellungnahme Arzneimittel mit Statinen als Wirkstoff in der Festbetragsgruppe "HMG-CoA-Reduktasehemmer" in der Anlage 2 der Arzneimittel-Richtlinien zusammen (*Wirkstoffe und Vergleichsgrößen Atorvastatin: 16,7; Fluvastatin: 42,2; Lovastatin: 23,2; Pravastatin: 21,3 sowie Simvastatin: 20,7; Beschluss vom 20.7.2004, BAnz Nr 182 vom 25.9.2004, S 21086*). Die Beigeladenen zu 2. bis 7. setzten mit Wirkung vom 1.1.2005 einen Festbetrag von 62,55 Euro für die Wirkstoffgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer fest (*Standardpackung 100, Wirkstärkenvergleichsgröße 0,97; Beschluss vom 29.10.2004, BAnz Nr 210 vom 5.11.2004, S 22602*). Die Wirkstoffe Fluvastatin, Lovastatin und Simvastatin waren bei Beschlussfassung zu diesem Festbetrag erhältlich. Der Apothekenabgabepreis von Sortis liegt seit Inkrafttreten der Festbetragsfestsetzungen deutlich über dem Festbetrag.

- 3 Das SG hat die hiergegen mit der Begründung erhobene Klage, der Kläger müsse nun selbst neben der Zuzahlung zu Unrecht noch 57,08 Euro je "N3-Packung" für die Versorgung mit Sortis tragen, abgewiesen (*Urteil vom 22.1.2008*). Während des Klage- und Berufungsverfahrens haben die Beigeladenen zu 2. bis 7. beschlossen, den Festbetrag für die Wirkstoffgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer abzusenken, und zwar mit Wirkung vom 1.4.2006 auf 59,42 Euro (*Standardpackung 100, Wirkstärkenvergleichsgröße 0,97; Beschluss vom 10.2.2006, BAnz Nr 48 vom 9.3.2006, S 1524, 1534*) und mit Wirkung vom 1.7.2006 auf 36,61 Euro (*Standardpackung 100, Wirkstärkenvergleichsgröße 0,97; Beschluss vom 11.5.2006, BAnz Nr 105 vom 7.6.2006, S 4218, 4219*). Der Beigeladene zu 1. hat die Vergleichsgrößen in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer aktualisiert (*Atorvastatin: 25,9; Fluvastatin: 58,2; Lovastatin: 25,2; Pravastatin: 25,3; Simvastatin: 26,9; Beschluss vom 13.3.2008, BAnz Nr 52 vom 4.4.2008, S 1224*). Die Beigeladenen zu 2. bis 7. haben daraufhin den Festbetrag für die Wirkstoffgruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer mit Wirkung vom 1.6.2008 wie folgt angepasst: Festbetrag 13,48 Euro (*Standardpackung zu 100 Stück, Wirkstärkenvergleichsgröße 0,4; Beschluss vom 7.4.2008, BAnz Nr 57 vom 15.4.2008, S 1345, 1346*). Der Kläger hat erklärt, nur noch gegen den Beschluss vom 7.4.2008 vorzugehen. Das LSG hat die Klage abgewiesen: Gemessen an § 35 SGB V in der seit 1.5.2006 geltenden Fassung verletzen die Beschlüsse zur Gruppenbildung der Statine und zur Aktualisierung der Vergleichsgrößen keine Rechte des Klägers. Die festgesetzte Höhe der Festbeträge sei rechtmäßig (*Urteil vom 24.2.2010*).

- 4 Mit seiner Revision rügt der Kläger eine Verletzung von § 35 Abs 1 SGB V, § 35 Abs 5 Satz 1 und 2 SGB V sowie von Verfahrensrecht. Sowohl die Bildung der Festbetragsgruppe der Statine unter Einbeziehung des Wirkstoffs Atorvastatin als auch die Vergleichsgrößen in der Festbetragsgruppe sowie die Festbetragshöhe seien rechtswidrig. Das LSG habe gegen §§ 103 und 128 Abs 1 Satz 1 SGG verstoßen, da es entgegen seiner Aufklärungspflicht abgelehnt habe, antragsgemäß Prof. Dr. W. zu hören und Beweis durch Sachverständige zu erheben.

- 5 Der Kläger beantragt,

die Urteile des Landessozialgerichts Berlin-Brandenburg vom 24. Februar 2010 und des Sozialgerichts Berlin vom 22. Januar 2008 aufzuheben und ab 1. Juni 2008 die Festbetragsfestsetzungen vom 29. Oktober 2004, 10. Februar 2006, 11. Mai 2006 und 7. April 2008 insoweit abzuändern, als darin ein Festbetrag für den Wirkstoff Atorvastatin festgesetzt wird.

- 6 Der Beklagte beantragt,
die Revision zurückzuweisen.
- 7 Er hält das angefochtene Urteil für zutreffend.
- 8 Der Beigeladene zu 1. beantragt,
die Revision zurückzuweisen.
- 9 Er schließt sich dem Vorbringen des Beklagten an.
- 10 Die Beigeladenen zu 2. und 3. schließen sich dem Vorbringen des Beklagten an.
- 11 Die Beigeladenen zu 4. bis 7. haben sich im Revisionsverfahren nicht geäußert.
- 12 Der Beklagte hat den Festbetrag der Festbetragsgruppe der Statine mit Wirkung vom 1.9.2010 erneut angepasst (*Beschluss vom 29.6.2010, BAnz Nr 99 vom 7.7.2010, S 2338, 2339*).

Entscheidungsgründe

- 13 Die zulässige Revision des Klägers ist unbegründet. Das LSG hat im Ergebnis zu Recht die bei ihm anhängig gewordene Klage abgewiesen, weil der Kläger teilweise mangels Klagebefugnis (*dazu 1.*) und zum Teil in der Sache (*dazu 2.*) keinen Anspruch auf Aufhebung der angegriffenen Festbetragsfestsetzungen hat.
- 14 1. Die Revision ist zum Teil bereits deshalb unbegründet, weil dem Kläger die Klagebefugnis als eine auch im Revisionsverfahren von Amts wegen zu beachtende Sachurteilsvoraussetzung für die Anfechtung der Festsetzung vom 1.6.2008 bis 22.11.2009 fehlt.
- 15 a) Die auf die Aufhebung der Festbetragsfestsetzung gerichtete Klage ist eine ohne Vorverfahren zulässige Anfechtungsklage (§ 54 Abs 1 Satz 1 Alt 1 SGG iVm § 35 Abs 7 Satz 3 SGB V). Festbetragsfestsetzungen sind grundsätzlich Verwaltungsakte in Form der Allgemeinverfügung (§ 31 Satz 2 SGB X; vgl BVerfGE 106, 275 = SozR 3-2500 § 35 Nr 2; BSGE 94, 1 = SozR 4-2500 § 35 Nr 3, RdNr 8). Sie richten sich nach der Gesetzeskonzeption an Versicherte und Vertragsärzte (*zur Anfechtbarkeit durch Arzneimittelhersteller vgl Senat Urteile vom selben Tage - B 1 KR 7/10 R, zur Veröffentlichung vorgesehen und B 1 KR 13/10 R*): Versicherte erhalten die krankheitsbedingt notwendigen Arzneimittel (§ 27 Abs 1 Satz 2 Nr 3 SGB V) aus dem GKV-Leistungskatalog aufgrund vertragsärztlicher Verordnung (BSG SozR 4-2500 § 13 Nr 3 RdNr 14 mwN). Ist für ein Arzneimittel ein Festbetrag festgesetzt, trägt die Krankenkasse grundsätzlich die Kosten bis zur Höhe dieses Betrags (§ 31 Abs 2 Satz 1 bis 5 SGB V idF durch Art 1 Nr 1 Buchst a Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung <AVWG> vom 26.4.2006, BGBl I 984). Für andere Arznei- oder Verbandmittel trägt die Krankenkasse dagegen regelmäßig die

vollen Kosten abzüglich der vom Versicherten zu leistenden Zuzahlung (§ 31 Abs 2 Satz 1 Halbs 2 SGB V). Ist für eine Leistung ein Festbetrag festgesetzt, erfüllt die Krankenkasse ihre Leistungspflicht gegenüber dem Versicherten mit dem Festbetrag (§ 12 Abs 2 SGB V). Die behandelnden Ärzte müssen ihr Therapieverhalten an der Verpflichtung zur wirtschaftlichen Verordnung ausrichten und auf die sich aus der Verordnung ergebende Pflicht zur Übernahme der Mehrkosten hinweisen, wenn sie ein Arzneimittel verordnen, dessen Preis den Festbetrag überschreitet (§ 73 Abs 5 Satz 3 SGB V).

- 16 b) Zulässiger Streitgegenstand der Klage ist der Anspruch auf Aufhebung der Festbetragsfestsetzungen vom 29.10.2004, 10.2.2006, 11.5.2006 und 7.4.2008 für die Zeit ab 1.6.2008, obwohl der Kläger beim LSG erklärt hat, nur noch gegen den Beschluss vom 7.4.2008 vorzugehen und das Berufungsverfahren im Übrigen für erledigt anzusehen. Diese Erklärung ist als teilweise Klagerücknahme (*vgl Keller in: Meyer-Ladewig/Keller/Leitherer, SGG, 9. Aufl 2008, § 125 RdNr 10 mwN; zur klägerischen Erledigungserklärung Hauck, SGB 2004, 407*) und Beschränkung des Begehrens auf die Aufhebung der Festbetragsfestsetzungen ab 1.6.2008 auszulegen. Dieser Ausgangszeitpunkt beruht darauf, dass die Festsetzung vom 7.4.2008 mit Wirkung vom 1.6.2008 erfolgt ist.
- 17 Die teilweise Rücknahme seiner Klage bezogen auf die zeitlich vor dem 1.6.2008 liegenden Zeiträume konnte der Kläger wirksam erklären, weil es sich um jeweils abtrennbare, tatsächlich und rechtlich selbstständige Teile des Gesamtstreitstoffs handelt. Denn die Allgemeinverfügungen in Form der Festbetragsfestsetzungen vom 29.10.2004, 10.2.2006 und 11.5.2006 sind in zeitlicher Hinsicht teilbare Verwaltungsakte. Das SGG gibt selbst nicht vor, wann und unter welchen Voraussetzungen die Regelungen eines Verwaltungsaktes teilbar und damit der teilweisen Bestandskraft zugänglich sind. Vielmehr knüpft es an die nach materiellrechtlichen Vorschriften zu beurteilende Teilbarkeit an (*vgl § 54 Abs 1 Satz 1 iVm § 131 Abs 1 Satz 1 SGG und BSGE 59, 137, 143 = SozR 2200 § 368a Nr 13 S 43; BVerwG Beschluss vom 2.1.1997 - 8 B 240/96; BVerwG Beschluss vom 30.7.2010 - 8 B 125/09; BFH Beschluss vom 24.3.2009 - III B 120/07; Hauck in: Zeihe, SGG, Stand 1.11.2010, § 131 Anm 3 mwN*). Insbesondere aus § 35 Abs 5 Satz 3 SGB V folgt, dass die einzelne Festbetragsfestsetzung als Dauerverwaltungsakt in zeitliche Abschnitte teilbar ist.
- 18 Die Einbeziehung der vor 2008 erlassenen Festbetragsfestsetzungen ab 1.6.2008 ist auch interessengerecht. Bei einer alleinigen Aufhebung der Festbetragsfestsetzung des Jahres 2008 würden die zuvor geltenden Festbetragsregelungen - zunächst des Jahres 2006, nach Aufhebung sodann des Jahres 2004, die seinerzeit nicht befristet waren, jeweils wieder in Kraft treten (*vgl entsprechend BSGE 87, 95, 98 f = SozR 3-2500 § 35 Nr 1 S 4 f*). Im Zweifel ist von einem umfassenden Rechtsschutzbegehren des Klägers auszugehen (*vgl etwa BSG SozR 4-1500 § 158 Nr 2 RdNr 6 mwN; BVerfGE 107, 395, 401 ff = SozR 4-1100 Art 103 Nr 1 RdNr 5 ff; BVerfGE 110, 77, 85; BVerfG <Kammer> SozR 4-2500 § 87 Nr 6 RdNr 10*). Hinzu kommt, dass ungeachtet des Zeitpunktes, von dem an der Kläger klagebefugt war (*vgl unten II 1. d*), die Festbetragsfestsetzungen in das Klage- und Berufungsverfahren nach § 96 Abs 1, § 153 Abs 1 SGG zulässig einbezogen waren. Die neuere ersetzte jeweils mit Wirkung für die Zukunft die vorangegangene Allgemeinverfügung (*vgl zur wirksamen Einbeziehung eines Verwaltungsaktes im Berufungsverfahren trotz unzulässiger Klage BSGE 4, 24, 26; BSGE 18, 84, 85; Leitherer in: Meyer-Ladewig/Keller/Leitherer, SGG, 9. Aufl 2008, § 96 RdNr 2 und RdNr 7*). Es findet sich bis zur Verfügung vom 7.4.2008 eine ununterbrochene Kette wirksamer Einbeziehungen nach § 96 Abs 1, § 153 Abs 1 SGG.

- 19 Nicht in das Verfahren einbezogen ist die während des laufenden Revisionsverfahrens ergangene Festbetragsfestsetzung vom 29.6.2010 für die Gruppe der Statine (*Beschluss vom 29.6.2010 mit Wirkung vom 1.9.2010, BAnz Nr 99 vom 7.7.2010, S 2338, 2339*). Sie gilt nach Maßgabe des sinngemäß auszulegenden § 171 Abs 2 SGG als beim erstinstanzlich hierfür gemäß § 29 Abs 4 Nr 3 SGG zuständigen LSG angefochten.
- 20 c) Der Kläger hat seine Klage im Berufungsverfahren zulässig gegen den Beklagten umgestellt, um nach Änderung der Zuständigkeit für Festbetragsfestsetzungen in § 35 Abs 3 Satz 1 SGB V iVm § 217f Abs 1 SGB V (*idF des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung <GKV-WSG> vom 26.3.2007, BGBl I 378*) dem mit dieser Funktionsnachfolge verbundenen gesetzlichen Beteiligtenwechsel von den Beigeladenen zu 2. bis 7. zum Beklagten Rechnung zu tragen (*vgl hierzu BSGE 101, 177 = SozR 4-2500 § 109 Nr 6, RdNr 13; BSGE 102, 248 = SozR 4-5050 § 15 Nr 6*).
- 21 d) Die Anfechtungsklage des Klägers ist erst mit der vertragsärztlichen Verordnung vom 23.11.2009 zulässig geworden. Für den Anfechtungszeitraum vom 1.6.2008 bis 22.11.2009 fehlt es dem Kläger an der erforderlichen Klagebefugnis. Eine Klage, mit der die Aufhebung eines belastenden Verwaltungsaktes begehrt wird, ist regelmäßig nur zulässig, wenn der Kläger behaupten kann, durch den angefochtenen, von ihm als rechtswidrig angesehenen Verwaltungsakt beschwert zu sein (*vgl § 54 Abs 1 Satz 2 und Abs 2 Satz 1 SGG; BSGE 98, 129 = SozR 4-2400 § 35a Nr 1, RdNr 12*). Daran mangelt es Versicherten als Adressaten einer Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel, bei denen der Eintritt eines einschlägigen Leistungsfalles gänzlich ungewiss ist. Die völlig unabsehbare Tatsache, dass ihm in Zukunft evtl bei entsprechender Erkrankung ein Fertigarzneimittel verordnet werden könnte, dessen Kosten über dem festgesetzten Festbetrag für das Arzneimittel liegen, stellt noch keine hinreichende Betroffenheit eines Versicherten dar, sondern eine bloße ganz ferne Möglichkeit, eines Tages betroffen zu sein. So verhielt es sich beim Kläger bis zum Ablauf des 22.11.2009. Klagebefugt sind dagegen Versicherte, die ein zum Festbetrag nicht erhältliches Fertigarzneimittel vertragsärztlich verordnet bekommen haben. Sie haben aufgrund dessen gegen ihre Krankenkasse einen Sachleistungsanspruch auf das verordnete Arzneimittel (§ 27 Abs 1 Satz 2 Nr 3 SGB V) und können geltend machen, dieser Anspruch werde durch die Festbetragsfestsetzung rechtswidrig beschränkt (*vgl auch BVerfGE 106, 275, 304 f = SozR 3-2500 § 35 Nr 2, S 22*).
- 22 e) Der erkennende Senat weicht mit seiner Rechtsprechung, die die Rechtmäßigkeitskontrolle der Festbetragsfestsetzung auf das zuvor beschriebene Verfahren beschränkt, nicht von der Rechtsprechung des 3. Senats des BSG in einer Weise ab, die es erfordert, den Großen Senat anzurufen, denn die Arzneimittelversorgung sieht insoweit von der Hilfsmittelversorgung abweichende Regelungen vor.
- 23 aa) Der 3. BSG-Senat eröffnet Versicherten bei Streit über eine konkrete Hilfsmittelversorgung die Möglichkeit, im Rahmen einer Klage auf Naturalleistung oder sachleistungsersetzende Kostenerstattung gegen die Krankenkasse auch Festbetragsfestsetzungen nicht nur auf ihre Wirksamkeit (§ 39 Abs 1 bis 3 SGB X), sondern - unabhängig von ihrer Bestandskraft - umfassend inzidenter auf ihre Rechtmäßigkeit überprüfen zu lassen (*vgl BSGE 105, 170 = SozR 4-2500 § 36 Nr 2, RdNr 30 f - Hörgeräteversorgung*). Die Festbetragsfestsetzung hat bei Hilfsmitteln indes partiell eine andere Funktion als bei Arzneimitteln: Versicherte sind berechtigt, Hilfsmittel oder zusätzliche Leistungen, die über das Maß des Notwendigen

hinausgehen, zu wählen, haben dann aber die Mehrkosten und dadurch bedingte höhere Folgekosten selbst zu tragen (§ 33 Abs 1 Satz 5 SGB V).

- 24 bb) In der - auch durch die arzneimittelrechtliche Zulassung beeinflussten - Arzneimittelversorgung gilt dies nicht, vielmehr kann dort ein solcher Anspruch Versicherter erst durch die Festbetragsfestsetzung im Zusammenspiel mit der vertragsärztlichen Verordnung begründet und zugleich begrenzt werden: Arzneimittel, die über das Maß des Notwendigen hinausgehen oder unwirtschaftlich sind, weil sie gegenüber gleich geeigneten, ausreichenden und erforderlichen Mitteln teurer sind, sind aus dem Leistungskatalog der GKV grundsätzlich ausgeschlossen (vgl. zur *Regelungskonzeption für Arzneimittel BSGE 95, 132 RdNr 17 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3 RdNr 24 mwN*). Infolgedessen müssen betroffene Versicherte unmittelbar die Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel selbst gerichtlich überprüfen lassen, wenn sie hiermit nicht einverstanden sind. Der Gesetzgeber hat ihnen dafür das Verfahren der Anfechtungsklage ohne Vorverfahren zur Verfügung gestellt (vgl. oben, unter II 1. a). Ein auf eine konkrete Leistung eines Arzneimittels gerichtetes Verwaltungs- und Gerichtsverfahren gegen die Krankenkasse ist für Versicherte weder zulässig noch erforderlich, um die Rechtmäßigkeit einer Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel zu überprüfen. In solchen Streitigkeiten über die konkrete Gewährung eines Arzneimittels kann inzidenter lediglich noch eine Überprüfung der Wirksamkeit der Festbetragsfestsetzung geboten sein (§ 39 Abs 1 bis 3 SGB X), nicht aber ihrer Rechtmäßigkeit.
- 25 cc) Die umschriebene gestufte gesetzliche Rechtsschutzkonzeption für Versicherte bei der Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel sichert effizienten Rechtsschutz (*Art 19 Abs 4 GG*), ohne ihn zu verkürzen. Die nicht nichtige Allgemeinverfügung der Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel entfaltet zwar mit ihrer Bekanntmachung (§ 35 Abs 7 Satz 1 SGB V; § 37 Abs 3 SGB X) gegenüber allen Versicherten Rechtswirksamkeit (vgl. § 39 Abs 1 Satz 1 SGB X). Sind Versicherte indes zunächst nicht klagebefugt, sondern erst später durch den Erhalt einer vertragsärztlichen Verordnung, verbleibt ihnen die Möglichkeit eines Antrags auf Überprüfung der Festbetragsfestsetzung nach § 44 SGB X.
- 26 Die daraus folgende, für Ansprüche Versicherter auf Arzneimittelversorgung gesetzlich vorgegebene Zweiteilung der Rechtsschutzverfahren betrifft klar abgrenzbare unterschiedliche Streitgegenstände und Beteiligte. Die nur sacheinheitlich (§ 35 Abs 7 Satz 4 SGB V), wenn auch für unterschiedliche Geltungszeiträume teilbar anfechtbare Festbetragsfestsetzung gilt jeweils für eine Gruppe von Arzneimitteln (§ 35 Abs 1 Satz 2 SGB V) und setzt hierfür die Geldbeträge fest, mit denen einerseits eine ausreichende medizinische Versorgung gewährleistet, andererseits aber ein Preiswettbewerb unter den Herstellern ermöglicht werden soll (§ 35 Abs 5 Satz 1 und 2 SGB V). Die gesetzlich vorgegebenen Kriterien der Festbetragsfestsetzung sind nicht an den individuellen Verhältnissen des einzelnen Patienten ausgerichtet, sondern orientieren sich generell an den Versicherten. So sind bei der Gruppenbildung unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind (§ 35 Abs 1 Satz 2 Halbs 2 SGB V). Die nach § 35 Abs 1 Satz 2 Nr 2 und 3 SGB V gebildeten Gruppen müssen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen (§ 35 Abs 1 Satz 3 SGB V). Für die Frage, ob ein Wirkstoff gegenüber den anderen Wirkstoffen einer Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung bedeutet mit der Folge, dass er in eine Festbetragsgruppe nicht einbezogen werden kann, ist maßgeblich, ob der Wirkstoff "regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen" vorzuziehen ist (§ 35 Abs 1b

SGB V). Die Festbeträge sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten (§ 35 Abs 5 Satz 1 *SGB V*). Soweit wie möglich ist eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherzustellen (§ 35 Abs 5 Satz 2 Halbs 2 *SGB V*). Der generell an den Versicherten ausgerichtete Prüfmaßstab korrespondiert mit dem generell auf die Wirkungen für Patienten abstellenden, auch für die GKV bedeutsamen Maßstab des Arzneimittelzulassungsrechts (*vgl näher zur erforderlichen Qualität der Studien zB BSG SozR 4-2500 § 31 Nr 6 RdNr 13 ff mwN*).

- 27 Entsprechend dem erlassenen Verfügungssatz kann ein als Versicherter betroffener Kläger gegen eine Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel auf tatsächlicher Ebene rechtsrelevant nur geltend machen, die generellen Kriterien der Festbetragsfestsetzung seien missachtet. Zieht ein Versicherter dagegen nicht in Zweifel, dass der Festbetrag "im Allgemeinen" eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleistet (§ 35 Abs 5 Satz 1 *SGB V*), beruft er sich jedoch für sich selbst auf einen atypischen Einzelfall, in welchem er trotz genereller Achtung der allgemeinen gesetzlichen Vorgaben für Festbeträge keine hinreichende Arzneimittelversorgung zum Festbetrag erhält, kann er - gerichtlich überprüfbar - Vollversorgung individuell und systemgerecht gegenüber seiner Krankenkasse einfordern, sei es als Sachleistung für die Zukunft oder als sachleistungsersetzende Kostenerstattung (§ 13 Abs 3 Satz 1 *SGB V*). Soweit im vorliegenden Rechtsstreit der Kläger etwa im Berufungsverfahren geltend gemacht hat, er halte die bei ihm zur Cholesterinsenkung durchgeführte Therapie mit Inegy für bedenklich, weil er sich hierdurch der möglichen Nebenwirkungen gleich zweier Wirkstoffe ausgesetzt sehe, ist ein solches rein individualbezogenes Vorbringen im Anfechtungsstreit gegen die Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktasehemmer unerheblich.
- 28 Die Zweiteilung des Rechtsschutzes entspricht den Rechten und Pflichten der Beteiligten. Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) und - heute - der Spitzenverband Bund der Krankenkassen sind im Rahmen des gestuften Verfahrens der Festbetragsbildung allein für die Festsetzung von Festbeträgen anhand der aufgezeigten Kriterien zuständig, die einen generellen Personenkreis betreffen. Abweichende, aus der Individualsituation des Versicherten erwachsende Ausnahmen, wie sie der erkennende Senat rechtsähnlich etwa im Bereich des arzneimittelrechtlichen Zulassungserfordernisses für Einzelimporte nach § 73 Abs 3 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln - Arzneimittelgesetz (AMG) anerkannt hat (*vgl BSGE 96, 170 = SozR 4-2500 § 31 Nr 4, RdNr 14 ff - Tomudex; BSGE 97, 112 = SozR 4-2500 § 31 Nr 5, RdNr 28 mwN - Ilomedin*), hat der Versicherte gegenüber seiner Krankenkasse geltend zu machen.
- 29 2. Im Übrigen bleibt die Revision ohne Erfolg, auch soweit die Anfechtungsklage zulässig ist, weil der Kläger in der Sache keinen Anspruch auf die begehrte Aufhebung der Festbetragsfestsetzung für die Zeit ab dem 23.11.2009 hat. Der Senat sieht von Feststellungen zu der Frage ab, inwieweit die ärztliche Verordnung vom 23.11.2009 ungültig geworden ist, weil sie ungenutzt geblieben ist, sowie ob und in welchem Umfang der Kläger Anschlussverordnungen erhalten hat. Sollte es an Folgeverordnungen fehlen, wäre die Revision ab dem 23.2.2010 schon - entsprechend dem unter 1. Ausgeführten - mangels Klagebefugnis unbegründet, andernfalls wegen der Rechtmäßigkeit der Festsetzung.
- 30 Anhand des dargelegten Maßstabs der Überprüfung (*vgl oben II 1. e*) kann der Kläger nicht beanspruchen, dass der Beschluss über die Festbetragsfestsetzung vom 7.4.2008

aufgehoben wird, weil er rechtmäßig ist. Nach der anzuwendenden gesetzlichen Regelung (*dazu a*) handelte der hierzu berufene Beigeladene zu 1. formell rechtmäßig (*dazu b*). Er bildete die Festbetragsgruppe (*dazu c, d*) und die Vergleichsgrößen (*dazu e*) materiell rechtmäßig. Die Beigeladenen zu 2. bis 7. setzten die Festbeträge rechtmäßig fest (*dazu f*). Die früheren Festbetragsfestsetzungen vom 11.5.2006, 10.2.2006 und 29.10.2004 sind nicht zu überprüfen.

- 31 a) Zu messen ist die Rechtmäßigkeit des Beschlusses vom 7.4.2008 an der Festbetragsregelung des § 35 SGB V (*idF durch Art 1 Nr 2 AVWG vom 26.4.2006, BGBl I 984; Abs 3 geändert mit Wirkung vom 1.7.2008 durch Art 1 Nr 18 GKV-WSG vom 26.3.2007, BGBl I 378 sowie Abs 5 Satz 7 geändert mit Wirkung vom 1.1.2009 durch Art 1 Nr 1c Gesetz zur Weiterentwicklung der Organisationsstrukturen in der GKV vom 15.12.2008, BGBl I 2426*). Diese Norm gibt für die Festsetzung von Festbeträgen ein zweistufiges Verfahren vor: Zunächst bestimmt der Beigeladene zu 1. in den Arzneimittel-Richtlinien nach § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können und welche Vergleichsgrößen dabei zugrunde zu legen sind (§ 35 Abs 1 und 2 SGB V). Auf der Grundlage dieses Beschlusses erfolgt sodann die Festsetzung der jeweiligen Festbeträge im Wege einer Allgemeinverfügung (*vgl § 35 Abs 3 bis 6 und Abs 7 Satz 1 SGB V*). Die Entscheidung des Beigeladenen zu 1. ist nicht isoliert anfechtbar (§ 35 Abs 7 Satz 4 SGB V), ihre Überprüfung daher Bestandteil der Überprüfung der Rechtmäßigkeit der auf ihrer Grundlage ergangenen Allgemeinverfügung (*BSGE 94, 1 = SozR 4-2500 § 35 Nr 3, RdNr 11, unter Hinweis auf BT-Drucks 11/3480 S 54*).
- 32 b) Der hierzu berufene Beigeladene zu 1. hat die Festbetragsgruppe (§ 35 Abs 1 Satz 1 bis 3 SGB V) und die Vergleichsgrößen (§ 35 Abs 1 Satz 5 SGB V) als Grundlage der Festbetragsfestsetzung formell rechtsfehlerfrei bestimmt. Er hat zunächst erstmals eine Festbetragsgruppe der Statine bestehend aus Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin gebildet und Vergleichsgrößen festgesetzt (*Beschluss vom 20.7.2004*), später lediglich die Vergleichsgrößen neu ermittelt (*Beschluss vom 13.3.2008*) und sodann die Gruppe um Rosuvastatin erweitert (*Beschluss vom 15.10.2009, BAnz Nr 184 vom 4.12.2009, S 4112*). Der Beigeladene zu 1. hat all dies in Arzneimittel-Richtlinien geregelt (§ 35 Abs 1 Satz 1 und 5 SGB V *idF des AVWG; § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 6 SGB V idF des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000*). Die Richtlinien sind in der Rechtsprechung des BSG seit Langem als untergesetzliche Rechtsnormen anerkannt (*stRspr; vgl nur BSGE 105, 1 = SozR 4-2500 § 125 Nr 5, RdNr 26*). Ihre Bindungswirkung gegenüber allen Systembeteiligten steht außer Frage (*vgl § 91 Abs 9 SGB V idF des GKV-Modernisierungsgesetzes - GMG - vom 14.11.2003, BGBl I 2190; § 91 Abs 6 SGB V idF des GKV-WSG; BSGE 105, 1 = SozR 4-2500 § 125 Nr 5, RdNr 33; BSGE 104, 95 = SozR 4-2500 § 139 Nr 4, RdNr 22; vgl auch BSGE 96, 261 = SozR 4-2500 § 92 Nr 5, RdNr 57 ff*).
- 33 Das BSG zieht die Verfassungsmäßigkeit dieser Art der Rechtsetzung nicht mehr grundlegend in Zweifel (*BSGE 97, 190 = SozR 4-2500 § 27 Nr 12, RdNr 14 mwN - LITT; BSGE 104, 95 = SozR 4-2500 § 139 Nr 4, RdNr 18 mwN*). Kritischen Stimmen ist in jüngerer Zeit Literatur entgegengetreten (*vgl Neumann, NZS 2010, 593; Hauck NZS 2010, 600 mwN*). Für die Bildung von Festbetragsgruppen gilt die Bejahung der Verfassungsmäßigkeit im Besonderen, weil der Gesetzgeber einen konkreten Katalog von gesetzlichen Voraussetzungen formuliert, bei deren Vorliegen er den Beigeladenen zu 1. im Bereich der Arzneimittelversorgung mit der Gruppenbildung betraut (*vgl Hauck in: H. Peters, Handbuch der Krankenversicherung, Stand 1.7.2010, Band 2, § 35 SGB V RdNr 30*). Das BVerfG hat in seiner Entscheidung vom 17.12.2002 (*BVerfGE 106, 275 = SozR 3-2500 § 35 Nr 2*) zwar ausdrücklich nur das System der Festsetzung von

Festbeträgen (§§ 35 ff SGB V) im Ganzen als verfassungskonform bewertet, folgerichtig die Verfassungsmäßigkeit der Kompetenzen des Beigeladenen zu 1. damit aber unausgesprochen vorausgesetzt (*vgl auch BSGE 96, 261 = SozR 4-2500 § 92 Nr 5, RdNr 61 - Therapiehinweise*).

- 34 Die im Interesse der verfassungsrechtlichen Anforderungen der Betroffenenpartizipation umfassend durch Gesetz und - inzwischen - Verfahrensordnung des Beigeladenen zu 1. ausgestalteten und abgesicherten Teilnehmungsrechte wurden gewahrt. Sie stellen sicher, dass alle sachnahen Betroffenen selbst oder durch Repräsentanten auch über eine unmittelbare Betroffenheit in eigenen Rechten hinaus Gelegenheit zur Stellungnahme haben, wenn ihnen nicht nur marginale Bedeutung zukommt (*vgl dazu Hauck, NZS 2010, 600, 604*).
- 35 Auf die vom Kläger unter Beweis gestellte Behauptung, dass der Beigeladene zu 1. anlässlich der Gruppenbildung für Statine im Jahre 2004 Prof. Dr. W. mit der Erstattung eines Gutachtens beauftragt hat, kommt es demgegenüber nicht an. Auswahl und Entpflichtung von Sachverständigen liegen im Ermessen des Beigeladenen zu 1. (*vgl auch Kraftberger/Adelt in: Kruse/Hänlein, LPK-SGB V, 3. Aufl 2009, § 35 RdNr 38; Hess in: Kasseler Komm, Stand 1.10.2010, § 35 SGB V RdNr 19*). Seine Entscheidung war ohne Zweifel sachgerecht, eine auf Neutralität angelegte Institution wie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mit einem Gutachten zu betrauen und einem Einzelsachverständigen vorzuziehen. Die AkdÄ hat als wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer ua die Aufgabe, entsprechend den Regelungen in den ärztlichen Berufsordnungen - wie in § 62 AMG vorausgesetzt - unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ihr aus der deutschen Ärzteschaft mitgeteilt werden müssen, zu erfassen, zu dokumentieren und zu bewerten. Der Gesetzgeber bindet vor diesem Hintergrund die AkdÄ inzwischen selbst in Verfahren des GBA zur Anforderung ergänzender versorgungsrelevanter Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Arzneimitteln ein (*vgl § 92 Abs 2a Satz 1 SGB V idF durch Art 1 Nr 13 Buchst c Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG - vom 22.12.2010, BGBl I 2262, mit Wirkung vom 1.1.2011*).
- 36 c) Die gebildete Gruppeneinteilung entspricht nach der gebotenen gerichtlichen Prüfung (*dazu aa*) materiellem Recht. Der Beigeladene zu 1. hat mit seinem Beschluss vom 20.7.2004 ausgehend von rechtmäßigen Kriterien (*dazu bb*) - hier: dem Inhalt der Arzneimittelzulassungen (*dazu cc*) - in der Gruppe "HMG-CoA-Reduktasehemmer" Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, zusammengefasst (*dazu dd*), ohne unterschiedliche Bioverfügbarkeiten der Arzneimittel berücksichtigen zu müssen (§ 35 Abs 1 Satz 2 SGB V; *dazu ee*). Die gebildete Gruppe gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen (§ 35 Abs 1 Satz 3 Halbs 1 SGB V; *dazu ff*). Der Einbeziehung von Sortis steht nicht die Ausnahme von der Gruppenbildung für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen entgegen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten (§ 35 Abs 1 Satz 3 Halbs 2 SGB V; *dazu d*).
- 37 aa) Die im Rang unterhalb des einfachen Gesetzesrechts stehenden Richtlinien des Beigeladenen zu 1. sind gerichtlich in der Weise zu prüfen, wie wenn der Bundesgesetzgeber derartige Regelungen in Form einer untergesetzlichen Norm - etwa einer Rechtsverordnung - selbst erlassen hätte (*BSGE 97, 190 = SozR 4-2500 § 27 Nr 12, RdNr 14 - LITT; Schlegel, MedR 2008, 30, 32; Hauck NZS 2010, 600, 611 f*). § 35 SGB V gibt dem Beigeladenen zu 1. ein engmaschiges, rechtlich voll überprüfbares

Programm vor: Die Verwendung ihrer Art nach rechtmäßiger Prüfkriterien, die Ermittlung des Inhalts der Arzneimittelzulassungen, die Qualifizierung von Arzneimitteln als solche mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, die Gewährleistung sowohl fehlender Einschränkungen von Therapiemöglichkeiten als auch der Verfügbarkeit medizinisch notwendiger Verordnungsalternativen sowie die zutreffende rechtliche Erfassung der Ausnahme von der Gruppenbildung für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen ist vom Gericht uneingeschränkt zu überprüfen. Der Gesetzgeber belässt dem Beigeladenen zu 1. bei der Umsetzung dieser Regelungselemente des § 35 SGB V keinen Gestaltungsspielraum. Das gilt auch für die Vollständigkeit der vom Beigeladenen zu 1. zu berücksichtigenden Studienlage.

- 38 Anders liegt es dagegen bei der Entscheidung über Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Gruppe sowie bei der Bewertung des zutreffend ermittelten Standes der Studienlage im Hinblick auf ihre Eignung, für die Gruppenbildung relevante Therapiehinweise, Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse zu erlassen. Hier entscheidet der Beigeladene zu 1. als Normgeber. Insoweit darf die sozialgerichtliche Kontrolle ihre eigenen Wertungen nicht an die Stelle der vom Beigeladenen zu 1. getroffenen Wertungen setzen (*vgl. ähnlich BSGE 96, 261 = SozR 4-2500 § 92 Nr 5, RdNr 67 - Therapiehinweise*). Vielmehr beschränkt sich die gerichtliche Prüfung in diesen Segmenten darauf, ob die Zuständigkeits- und Verfahrensbestimmungen sowie die gesetzlichen Vorgaben nachvollziehbar und widerspruchsfrei Beachtung gefunden haben, um den Gestaltungsspielraum auszufüllen.
- 39 bb) Grundlage und Ausgangspunkt für die Beurteilung der Rechtmäßigkeit einer Festbetragsgruppenbildung ist grundsätzlich der Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassung nach dem AMG. Der Inhalt ergibt sich zusammengefasst insbesondere aus der Fachinformation gemäß § 11a AMG. Eine Berücksichtigung darüber hinausgehender Unterlagen ist für die Prüfung des Vorliegens vergleichbarer Wirkstoffe nach Maßgabe des § 35 Abs 1 Satz 2 Halbs 1 und Satz 3 Halbs 1 SGB V grundsätzlich nicht vorgesehen. Hiervon abweichend ist dagegen nicht allein die arzneimittelrechtliche Zulassung, sondern eine neuere Studienlage maßgeblich, wenn eine solche für die Gruppenbildung bedeutsame Therapiehinweise, Verordnungseinschränkungen oder Verordnungsaußschlüsse durch den GBA rechtfertigt, weil sie Indikationsbereiche eines Arzneimittels oder von Arzneimitteln im Vergleich zu anderen als unwirtschaftlich erscheinen lässt und nicht lediglich insgesamt das Therapiegebiet der Gesamtgruppe einschränkt. Dies folgt aus Regelungssystem (*dazu <1.>*), Normsystematik und Wortlaut (*dazu <2.>*), Entstehungsgeschichte (*dazu <3.>*) sowie Sinn und Zweck des § 35 SGB V (*dazu <4.>*).
- 40 (1.) § 35 SGB V knüpft an das allgemeine Regelungssystem der Arzneimittelversorgung in der GKV an und ändert es nur in spezifischen, genau umrissenen Teilbereichen. Nach diesem System ist Grundvoraussetzung des Anspruchs Versicherter auf ein zur Krankenbehandlung notwendiges Arzneimittel in der Regel seine Anwendung im Rahmen der durch die arzneimittelrechtliche Zulassung vorgegebenen Indikation. Notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der GKV ist ihre Qualität als Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelrechts. Dieses bezweckt, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen (§ 1 AMG). Insoweit stellen das SGB V und das AMG auf den selben Zweck ab (*stRspr, vgl. BSGE 96, 153 = SozR 4-2500 § 27 Nr 7, RdNr 15 mwN - D-Ribose; BSGE 100, 103 = SozR 4-2500 § 31 Nr 9, RdNr 15 - Lorenzos Öl; vgl. auch*

BSGE 96, 261 = SozR 4-2500 § 92 Nr 5, RdNr 55 f - Therapiehinweise, und SozR 4-2500 § 106 Nr 21 <6. BSG-Senat>. Daher verzichtet das Krankenversicherungsrecht bei der Arzneimittelversorgung weitgehend auf eigene Vorschriften zur Qualitätssicherung. Es knüpft insoweit vielmehr im Ausgangspunkt an das Arzneimittelrecht nach dem AMG an, das für Fertigarzneimittel eine staatliche Zulassung vorschreibt und deren Erteilung vom Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Medikaments (*vgl § 25 Abs 2 AMG*) abhängig macht (*vgl BSGE 100, 103 = SozR 4-2500 § 31 Nr 9, RdNr 29 - Lorenzos Öl; BSG SozR 4-2500 § 106 Nr 21*). Wurde diese Prüfung erfolgreich durchlaufen und ist für das Arzneimittel die Zulassung einschließlich der darin enthaltenen Ausweisung der Anwendungsgebiete erteilt worden, so ist es in diesem Umfang grundsätzlich auch verordnungsfähig im Sinne des SGB V (*vgl BSGE 95, 132 RdNr 18 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3 RdNr 25 mit Bezugnahme auf BSGE 93, 1 = SozR 4-2500 § 31 Nr 1, RdNr 7*). Eine eigene Sachprüfungsbefugnis der Gerichte der Sozialgerichtsbarkeit kommt hinsichtlich der erteilten arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht (*BSGE 95, 132 RdNr 15 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3 RdNr 22*). Eine erforderliche, aber nicht vorhandene Zulassung schließt grundsätzlich die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels aus. Insoweit ist die arzneimittelrechtliche Zulassung für die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels in der GKV "negativ vorgreiflich" (*vgl BSGE 95, 132 RdNr 16 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3 RdNr 23 mwN*).

- 41 Auch soweit Versicherte ausnahmsweise außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung Versorgung mit arzneimittelrechtlich zugelassenen Arzneimitteln nach den Grundsätzen des sogenannten Off-Label-Use beanspruchen können, setzt dies ua eine Studienlage voraus, die eine Zulassung des Arzneimittels nach den Anforderungen des AMG zur betroffenen Indikation rechtfertigen würde. Nach der Rechtsprechung des Senats (*BSGE 89, 184, 191 f = SozR 3-2500 § 31 Nr 8 S 36 - Sandoglobulin; BSGE 97, 112 = SozR 4-2500 § 31 Nr 5, RdNr 17 f - Ilomedin; BSG SozR 4-2500 § 31 Nr 15 RdNr 31 mwN - Ritalin*) kommt die Verordnung eines Medikaments in einem von der Zulassung nicht umfassten Anwendungsgebiet nämlich grundsätzlich nur in Betracht, wenn es 1.) um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht, wenn 2.) keine andere Therapie verfügbar ist und wenn 3.) aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann. Die Qualität der wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Behandlungserfolg, die für eine zulassungsüberschreitende Pharmakotherapie auf Kosten der GKV nachgewiesen sein muss, entspricht derjenigen für die Zulassungsreife des Arzneimittels im betroffenen Indikationsbereich. Sie ist während und außerhalb eines arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens regelmäßig gleich. Der Schutzbedarf der Patienten, der dem gesamten Arzneimittelrecht zugrunde liegt und - wie dargelegt - in das Leistungsrecht der GKV einstrahlt, unterscheidet sich in beiden Situationen nicht (*vgl BSGE 97, 112 = SozR 4-2500 § 31 Nr 5, RdNr 24 - Ilomedin; BSG SozR 4-2500 § 31 Nr 15 RdNr 34 mwN - Ritalin*).
- 42 Änderungen des Maßstabs der danach an der arzneimittelrechtlichen Zulassung ausgerichteten Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der GKV können sich indes mit Blick auf das Wirtschaftlichkeitsgebot (§ 12 Abs 1 SGB V) ergeben. Dies erwächst daraus, dass eine Diskrepanz bestehen kann zwischen der Aussagekraft der für die Zulassung durchgeführten klinischen Studien und den in der Praxis auftretenden Anforderungen an ein Arzneimittel, insbesondere beim Fehlen klinischer Studien zu patientenrelevanten Endpunkten. Der Behandlungs- und Versorgungsanspruch eines Versicherten unterliegt ua den sich aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot (§ 12 Abs 1 SGB V) ergebenden Einschränkungen (*vgl BSGE 95, 132 RdNr 20 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3*

RdNr 27). Das Wirtschaftlichkeitsgebot kann weitergehende Einschränkungen der generellen Verordnungsfähigkeit zugelassener Arzneimittel im Rahmen der GKV fordern, etwa weil eine neuere Studienlage Therapiehinweise rechtfertigt, da Indikationsbereiche eines Arzneimittels oder von Arzneimitteln im Vergleich zu anderen als unwirtschaftlich erscheinen (*vgl zum bisher geltenden Recht zB BSGE 96, 261 = SozR 4-2500 § 92 Nr 5, RdNr 39 ff - Therapiehinweise*). Der Beigeladene zu 1. kann nach heutiger Rechtslage die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs 1 Satz 1 Halbs 4 SGB V idF durch Art 1 Nr 13 Buchst a AMNOG, vom 22.12.2010, BGBl I 2262, mit Wirkung vom 1.1.2011). Er kann im Einzelfall mit Wirkung für die Zukunft vom pharmazeutischen Unternehmer im Benehmen mit der AkdÄ und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder dem Paul-Ehrlich-Institut innerhalb einer angemessenen Frist ergänzende versorgungsrelevante Studien zur Bewertung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels fordern. Werden die Studien nicht oder nicht rechtzeitig vorgelegt, kann der GBA das Arzneimittel schon allein deshalb von der Verordnungsfähigkeit ausschließen (§ 92 Abs 2a Satz 1 und 4 SGB V idF durch Art 1 Nr 13 Buchst c AMNOG). Die in besonderen Fällen mögliche Ausrichtung an auf patientenrelevante Endpunkte bezogene Studien wird schließlich auch daran deutlich, dass der GBA neuerdings die Verordnung eines Arzneimittels nur einschränken oder ausschließen darf, wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag nach § 35 SGB V oder durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrags nach §130b SGB V hergestellt werden kann (s § 92 Abs 2 Satz 11 SGB V idF durch Art 1 Nr 13 Buchst b AMNOG; *vgl zum Ganzen Hauck, GesR 2011, 69, 70 ff*).

- 43 (2.) Auch Wortlaut und Normsystematik des § 35 Abs 1 SGB V verdeutlichen, dass grundsätzlich für die Festbetragsgruppen auf die arzneimittelrechtliche Zulassung abzustellen ist. Das Prüfprogramm für die Bildung von Festbetragsgruppen weist breite sachliche Überschneidungen mit dem Arzneimittelrecht auf. So enthält § 35 Abs 1 Satz 2 Halbs 1 SGB V die grundlegende Aufzählung denkbarer Festbetragsgruppen anhand von Kriterien, die sich entsprechend auch in der arzneimittelrechtlichen Überprüfung der Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels wiederfinden und keinen Hinweis auf Abweichungen vom dargelegten allgemeinen Regelungssystem enthalten. Der Begriff des Wirkstoffs in Nr 1 greift den Wirkstoffbegriff nach § 4 Abs 19 AMG auf, der infolgedessen sinngemäß anwendbar ist (*vgl Hauck in: H. Peters, Handbuch der Krankenversicherung, Stand 1.7.2010, Band 2, § 35 SGB V RdNr 37; zur arzneimittelrechtlichen Anbindung des Begriffs "Bioverfügbarkeit" in diesem Zusammenhang vgl Orlowski in: Orlowski/Wasem/Rau/Zipperer, GKV-Kommentar SGB V, Stand Januar 2011, § 35 RdNr 9 f*). Mit Blick darauf ist auch die Eingrenzung auf pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe in Nr 2 folgerichtig in Anlehnung an das AMG vorzunehmen. Denn pharmakologisch-therapeutische Wirkungsweisen eines Wirkstoffs sind Bestandteil der arzneimittelrechtlichen Zulassungsprüfung (§ 25 Abs 2 Nr 1 bis 5a AMG) und dementsprechend Inhalt der Fachinformation (§ 11a AMG).
- 44 Dagegen hat der Gesetzgeber in § 35 Abs 1 Satz 3 Halbs 2 SGB V eine Ausnahmeregelung für patentgeschützte Arzneimittel statuiert, für die er einen über die arzneimittelrechtliche Zulassung hinausgehenden Überprüfungsmaßstab angewendet wissen will: Von der Bildung eigentlich zulässiger Festbetragsgruppen sind patentgeschützte Arzneimittel ausgenommen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder (*zunächst idF vor dem AVWG: "und"; s hierzu näher Urteil des erkennenden Senats vom selben Tage - B 1 KR 7/10 R*) die eine therapeutische Verbesserung bedeuten. Diese Regelung bezweckt, den Arzneimittelherstellern Anreize zur Entwicklung von

innovativen Arzneimitteln zu bieten (vgl hierzu Bericht des Ausschusses für Arbeit und Sozialordnung, BT-Drucks 11/3480, S 53; zur Klarstellung späterer Gesetzesfassungen BT-Drucks 15/1525 S 87; s zur nachträglichen Einfügung der Regelung auch Schulin, Patentschutz und Festbeträge für Arzneimittel, 1993, 92 ff). Nach Auffassung des Gesetzgebers sind echte Innovationen mit therapeutischem Zusatznutzen erwünscht und unterliegen nicht der Festbetragsregelung (Gesetzentwurf eines AVWG der Fraktionen der CDU/CSU und SPD, BT-Drucks 16/194 S 7 zu Art 1 Nr 2 Buchst c). Um bloße Scheininnovationen nicht zu begünstigen, erfolgt der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung nicht allein aufgrund der Fachinformationen, sondern auch durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen (§ 35 Abs 1b Satz 4 und 5 SGB V; vgl näher unten, II 2. d).

- 45 (3.) Auch die Entstehungsgeschichte des § 35 SGB V belegt die Bedeutung der arzneimittelrechtlichen Zulassung als Ausgangspunkt der Gruppenbildung. Die erste Fassung einer Festbetragsregelung nach dem Gesetz zur Strukturreform im Gesundheitswesen (GRG) vom 20.12.1988 (BGBl I S 2477) sah in Abs 4 die Festsetzung eines Festbetrags für Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen (§ 35 Abs 1 Satz 2 Nr 1 SGB V) erst drei Jahre nach der ersten Zulassung eines wirkstoffgleichen Arzneimittels vor. Damit stellte die Regelung den Zusammenhang zwischen SGB V und AMG für den Wirkstoffbegriff ausdrücklich her. Dass diese Regelung durch das Gesundheitsstrukturgesetz (GSG) vom 21.12.1992 (BGBl I 2266) beseitigt worden ist, beruht auf der Verlängerung des Patentschutzes für Arzneimittel um bis zu fünf Jahre durch die Verordnung des Rates der Europäischen Gemeinschaften über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikates für Arzneimittel (vgl BT-Drucks 12/3608 S 81). Eine Loslösung des Wirkstoffbegriffs im SGB V von demjenigen des AMG war nicht beabsichtigt.
- 46 (4.) Schließlich entspricht die grundsätzliche Anknüpfung der Festbetragsgruppenbildung an die arzneimittelrechtliche Zulassung dem Regelungszweck des § 35 SGB V. Die Festbetragsregelung des § 35 SGB V zielt - wie dargelegt - unter Ausgestaltung des Wirtschaftlichkeitsgebots darauf ab, den Bereich zu Lasten der GKV ordnungsfähiger Arzneimittel de iure zu erweitern, die Leistungspflicht der Krankenkassen hierbei auf den einschlägigen festgesetzten Festbetrag zu begrenzen und hierdurch zugleich den Wettbewerb unter den Arzneimittelanbietern zu verstärken und das Interesse der Anbieter zu wecken, Preise unterhalb des Festbetrags festzusetzen. All dies kann nur im Rahmen des allgemeinen Systems der in den GKV-Leistungskatalog einbezogenen Arzneimittel gelingen.
- 47 cc) Hinsichtlich der Arzneimittelgruppe der Statine ist für den hier betroffenen Zeitraum an die Inhalte der arzneimittelrechtlichen Zulassung anzuknüpfen. Dass für einzelne Statine der Festbetragsgruppe eine Studienlage besteht, die weitergehende Einschränkungen der generellen Verordnungsfähigkeit zugelassener Arzneimittel mit diesem Wirkstoff im Rahmen der GKV rechtfertigt, hat das LSG nicht festgestellt. Der Beigeladene zu 1. hat dies ebenfalls nicht angenommen und deshalb keine der ihm rechtlich für einen solchen Fall eröffneten Maßnahmen ergriffen. Weder er noch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gehen nach eingehender Recherche hiervon aus. Keiner der Beteiligten in den beim erkennenden Senat anhängigen Verfahren behauptet Entsprechendes. Bei einem solchen Sachstand

verbleibt es beim durch das Arzneimittelzulassungsrecht vorgegebenen Prüfmaßstab für die Festbetragsgruppenbildung, ohne dass weitere Ermittlungen des erkennenden Senats zu diesen generellen Tatsachen geboten wären.

- 48 dd) Auf der Grundlage des Inhalts der arzneimittelrechtlichen Zulassung stellen die fünf fraglichen Statine pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe, insbesondere chemisch verwandte Stoffe iS von § 35 Abs 1 Satz 2 Halbs 1 Nr 2 SGB V dar. Zutreffend ist der Beigeladene zu 1. davon ausgegangen, dass die Überprüfung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit zwei verschiedene Aspekte, namentlich einen pharmakologischen wie einen therapeutischen umfasst (*vgl Hauck in: H. Peters, Handbuch der Krankenversicherung, Stand 1.7.2010, Band 2, § 35 SGB V RdNr 38*). Für das Verständnis des Begriffs der Vergleichbarkeit ist mit den Vorinstanzen davon auszugehen, dass Vergleichbarkeit nicht Austauschbarkeit oder Identität bedeutet. Anders als nach Nr 1 geht es bei der Gruppenbildung nach Nr 2 vielmehr darum, einen übergreifenden gemeinsamen Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe herzustellen (*ebenso Sodan, PharmR 2007, 485, 487*). Dementsprechend steht mit der Überprüfung der pharmakologisch-therapeutischen, insbesondere chemischen Vergleichbarkeit eine Beurteilung von Art und Aufbau der einzelnen Wirkstoffe, ihrer Wirkmechanismen und ihrer Anwendungsgebiete an.
- 49 Der Beigeladene zu 1. hat die dargelegten Vergleichsmaßstäbe entsprechend seinen Ausführungen zu chemischer Zusammensetzung, Wirkprofil und therapeutischem Einsatzgebiet der fünf Statine rechtsfehlerfrei angewendet. Nicht zu beanstanden ist, dass er hierbei als Einstieg die in der Fachinformation enthaltene Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikation der WHO nach Maßgabe des § 73 Abs 8 Satz 5 SGB V gewählt hat, wie es inzwischen seiner Verfahrensordnung (VerfO) entspricht (*vgl § 16 Abs 2 VerfO*). Die ATC-Klassifikation teilt die Wirkstoffe nach dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen ein (*abrufbar unter www.dimdi.de*) und kann als Orientierungshilfe dienen. Sie geht von einem identischen Code für die Wirkstoffgruppe der fünf Statine Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin und Atorvastatin aus.
- 50 Zu Recht bejaht der Beigeladene zu 1. die chemische Verwandtschaft der betroffenen Wirkstoffe. Er beurteilt sie im Einklang mit dem Wortlaut des § 35 Abs 1 Satz 2 Nr 2 SGB V maßgeblich vom Endprodukt und nicht von der Herstellungsform her: Die fünf Statine haben nicht nur eine gemeinsame b-, d-Dihydroxy-n-Carbonsäure-Struktur, sondern darüber hinaus auch eine gemeinsame molekulare räumliche Struktur, die erst die spezifische Interaktion Wirkstoff-Enzym ermöglicht.
- 51 Ebenfalls stellt der Beigeladene zu 1. rechtmäßig für die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich auf den Wirkmechanismus der erfassten Arzneimittel ab. Er geht nämlich von einem vergleichbaren Wirkprofil aller HMG-CoA-Reduktase (=CSE)-Hemmer aus, weil durch alle Hemmer der HMG-CoA-Reduktase Vorstufen von Cholesterin verringert synthetisiert werden. Die daraus resultierende Verarmung an interzellulärem Cholesterin führt zu einer Zunahme von LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, die Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Zelle wird hierdurch erhöht.
- 52 Auch die therapeutische Vergleichbarkeit hat der Beigeladene zu 1. anhand der Anwendungsgebiete der Statine, wie sie sich aus der arzneimittelrechtlichen Zulassung ergeben, frei von Rechtsfehlern beurteilt. Für alle fünf Wirkstoffe bestand im hier maßgeblichen Zeitraum eine Zulassung für das Anwendungsgebiet der

Hypercholesterinämie; schon daraus lässt sich die therapeutische Vergleichbarkeit ableiten. Atorvastatin besitzt zudem seit Mai 2006 eine Zulassung auch für das Anwendungsgebiet der Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen; über eine Zulassung für dieses Anwendungsgebiet verfügen auch die Konkurrenzwirkstoffe Fluvastatin, Pravastatin und Simvastatin.

- 53 ee) Der Beigeladene zu 1. musste keine für die Therapie bedeutsamen unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel berücksichtigen (§ 35 Abs 1 Satz 2 SGB V). Denn mit den Statinen ist eine Festbetragsgruppe nach § 35 Abs 1 Satz 2 Nr 2 SGB V betroffen, der lediglich pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe angehören.
- 54 ff) Dass alle fünf Statine einschließlich Atorvastatin in eine Festbetragsgruppe einbezogen wurden, schränkt iS von § 35 Abs 1 Satz 3 Halbs 1 SGB V keine Therapiemöglichkeiten ein und schneidet keine medizinisch notwendigen Verordnungsalternativen ab. Der Wirkstoff Atorvastatin war im hier zu prüfenden Zeitraum für kein Behandlungsgebiet zugelassen, für das nicht wenigstens ein anderes Statin arzneimittelrechtlich zugelassen war. Gleichzeitig erlaubt die arzneimittelrechtliche Zulassung von Atorvastatin keinen Rückschluss darauf, dass ausschließlich mit diesem Wirkstoff besondere Patientenkollektive zu erschließen seien. Ebenso wenig kommt es unter dem Aspekt der Nebenwirkungen zu einer Einengung der Therapiemöglichkeiten. Der Fachinformation für Atorvastatin ist im Vergleich zu denjenigen der anderen vier Statine kein Vorteil im Hinblick auf Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen zu entnehmen.
- 55 d) Der Einbeziehung von Sortis steht nicht die Ausnahme von der Gruppenbildung für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen entgegen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten (§ 35 Abs 1 Satz 3 Halbs 2 SGB V). Die Wirkungsweise von dem noch bis 2011 patentgeschützten Wirkstoff Atorvastatin ist im Rechtssinne nicht neuartig. Als neuartig gilt ein Wirkstoff nämlich nur, solange derjenige Wirkstoff, der als erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht (§ 35 Abs 1 Satz 4 SGB V). Nach den unangegriffenen und damit für den Senat bindenden (§ 163 SGG) Feststellungen des LSG wurde der Wirkstoff Lovastatin als erster der Gruppe der Statine in Verkehr gebracht und war schon vor 2003 patentfrei.
- 56 Der Senat vermag auch nicht festzustellen, dass der Beigeladene zu 1. eine therapeutische Verbesserung durch Sortis zu Unrecht verneint hat. Die zunächst 2004 rechtmäßige Gruppenbildung wurde durch das AVWG nicht unwirksam (*dazu aa*). Der Beigeladene zu 1. hat die Anforderungen an eine therapeutische Verbesserung (*dazu bb*) und deren Nachweis (*dazu cc*) gerichtlich voll überprüfbar (*dazu dd*) gesetzeskonform zugrunde gelegt. Ihm sind bei seiner Bewertung der Studienlage hinsichtlich einer therapeutischen Verbesserung keine Beurteilungsfehler unterlaufen (*dazu ee*). Die Gruppenbildung ist auch nicht wegen Verletzung der Beobachtungspflicht bezüglich einer therapeutischen Verbesserung rechtswidrig geworden (*dazu ff*). Es bedarf keiner weiteren gerichtlichen Ermittlungen (*dazu gg*). Die vom Kläger hierzu erhobene Verfahrensrüge greift nicht durch (*dazu hh*).
- 57 aa) Die Gruppenbildung erfolgte 2004 insgesamt rechtmäßig, ohne dass ihre Wirksamkeit durch das AVWG entfiel. Unerheblich ist, dass der Beigeladene zu 1. zunächst (*Beschluss vom 20.7.2004*) die Erfüllung beider Voraussetzungen eines Festbetragsausschlusses - Neuartigkeit und Bestehen einer therapeutischen

Verbesserung - geprüft und verneint hat, obwohl § 35 SGB V aF (*idF durch das GMG*) eine Ausnahme von der Gruppenbildung schon bei Nichterfüllung einer der beiden Voraussetzungen ausschloss (*vgl dazu näher Urteil des erkennenden Senats vom selben Tage - B 1 KR 7/10 R - zur Veröffentlichung vorgesehen*). Die zusätzliche Prüfung wirkte sich im Ergebnis nicht aus, auch wenn erst aufgrund der Änderung des § 35 SGB V durch das AVWG ab 1.5.2006 die Kriterien der Neuartigkeit und therapeutischen Verbesserung kumulativ zu prüfen sind.

- 58 Die Gesetzesänderung durch das AVWG ließ die bisher beschlossene Richtlinie nicht unwirksam werden. Die Änderung oder der Wegfall der Ermächtigungsgrundlage einer untergesetzlichen Norm berührt nämlich nicht per se deren Rechtswirksamkeit (*vgl entsprechend zu Rechtsverordnungen zB BVerwG Buchholz 451.20 § 139i GewO Nr 1 = GewArch 1997, 245; vgl auch BVerfGE 14, 245, 249; BVerfGE 78, 179, 198*). Ab Inkrafttreten des AVWG war die Rechtmäßigkeit des fortwirkenden Beschlusses des Beigeladenen zu 1. indes an der neuen Gesetzesfassung zu messen, da § 35 SGB V *idF* des AVWG wegen seines unmittelbaren Geltungsanspruchs ohne Übergangsregelung ein solcher Normanwendungsbefehl zu entnehmen ist. Der Gruppenbildungsbeschluss genügt aber auch diesen gesetzlichen Anforderungen (*vgl das Folgende*).
- 59 bb) Schon im Jahre 2004 waren für die Anforderungen an eine therapeutische Verbesserung die sachlichen Kriterien zugrunde zu legen, die der Gesetzgeber durch Art 1 Nr 2 Buchst c AVWG ausdrücklich erst 2006 in § 35 Abs 1b SGB V normiert hat. Bereits auf der Grundlage des GMG stand ein solches Vorgehen mit der Gesetzeslage in Einklang. Demgemäß geht die Begründung des Gesetzentwurfs eines AVWG davon aus, dass sich eine Änderung des geltenden Verfahrens für die Bildung von Festbetragsgruppen durch Einführung des § 35 Abs 1b SGB V zum 1.5.2006 nicht ergebe, da der GBA bereits jetzt entsprechend verfare (*vgl BT-Drucks 16/194 S 7*). Auch in der Folgezeit hat sich das danach maßgebliche gesetzliche Prüfprogramm für das Bestehen einer therapeutischen Verbesserung nicht geändert.
- 60 Danach besteht eine therapeutische Verbesserung, wenn ein patentgeschützter Wirkstoff für die betroffenen Patienten einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe vorzuziehen ist (§ 35 Abs 1b Satz 1 SGB V). Der geforderte "höhere Nutzen" entspricht dem "Zusatznutzen" gegenüber anderen Wirkstoffen, wie er vom Gesetzgeber auch in § 35b Abs 1 Satz 3 SGB V (*idF durch Art 1 Nr 20 Buchst b GKV-WSG mit Wirkung ab 1.4.2007; vgl ab 1.1.2011 § 35b Abs 1 Satz 3 idF durch Art 1 Nr 6 Buchst b DBuchst bb AMNOG*) zur zentralen Vorgabe einer Nutzenbewertung durch das IQWiG gemacht worden ist. Gleiches gilt für den "medizinischen Zusatznutzen" bei dem durch das AMNOG eingeführten Verfahren der frühen Nutzenbewertung (§ 35a Abs 1 Satz 4 SGB V, *vgl BT-Drucks 17/2413, S 21*).
- 61 Inhaltlich gibt der Gesetzgeber als Maßstab einer therapeutischen Verbesserung eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität, zB durch Verringerung von Nebenwirkungen bezüglich Häufigkeit und Schweregrad, sowie Morbidität und Mortalität vor (§ 35 Abs 1 Satz 3 und 5 SGB V, *sog patientenrelevante Endpunkte*). Nur im Zusammenhang mit einer an der positiven Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte ausgerichteten Therapie kann sich ein höherer Nutzen auch daraus ergeben, dass das Arzneimittel eine überlegene Wirksamkeit gegenüber anderen Arzneimitteln der Wirkstoffgruppe zeigt oder über besondere therapierelevante Leistungsmerkmale verfügt, zB Wechsel des Applikationsortes oder -weges, oder eine

andere für die Therapie relevante Galenik aufweist (*vgl BT-Drucks 16/194 S 8*). Anders als bei der Gruppenbildung anhand von Wirkstoffen (§ 35 Abs 1 Satz 2 Nr 1 SGB V) kommen im Rahmen dieses Tatbestandsmerkmals daher auch die ganz spezifischen Besonderheiten eines Wirkstoffs in Betracht, soweit diese therapeutisch relevant sind.

- 62 cc) Methodisch erfolgt der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen (§ 35 Abs 1b Satz 4 und 5 SGB V). Maßgeblich ist hierbei der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse (§ 2 Abs 1 Satz 3 SGB V, *vgl BT-Drucks 16/194 S 8*). Erforderlich ist dabei der Nachweis der erfolgreichen therapeutischen Verbesserung in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz (*stRspr, BSGE 93, 1 = SozR 4-2500 § 31 Nr 1, RdNr 7 mwN - Immucothel; BSGE 95, 132 RdNr 18 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3 RdNr 25 mwN - Wobemugos E*). Die höchste Beweiskraft haben danach direkte Vergleichsstudien mit anderen Wirkstoffen. Nur soweit derartige Studien nicht existieren, kann im Einzelfall auf andere, hinreichend aussage- und beweiskräftige Studien ausgewichen werden (*vgl auch Flint in: Hauck/Noftz, SGB V, Stand Februar 2011, K § 35 RdNr 64*). Sie müssen in jedem Fall das Kriterium erfüllen, mit dem Primärziel des Erreichens patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt worden zu sein. Studien, die als Primärziel bloße Surrogatparameter formuliert haben, kommen dagegen zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung nicht in Betracht (*vgl zur neueren Rechtslage Schickert, PharmR 2010, 452, 456*).
- 63 dd) Der Beigeladene zu 1. ist nicht ermächtigt, von diesem gesetzlichen Prüfprogramm abzuweichen. Soweit der Regelungsgehalt reicht, verbleibt ihm kein eigener Gestaltungsspielraum. Wie bereits ausgeführt (*vgl II 2. c aa*) erfolgt insoweit eine volle gerichtliche Überprüfung. Den dargelegten gesetzlichen Anforderungen ist der Beigeladene zu 1. durch seinen Beschluss vom 20.7.2004 gerecht geworden. Er hat nach diesen Maßstäben geprüft, dass für Atorvastatin eine therapeutische Verbesserung im aufgezeigten Sinne nicht nachgewiesen ist. Die Standards, die der Beigeladene zu 1. ausweislich seiner Beschlussbegründung vom 15.9.2004 zur Prüfung des Vorliegens einer therapeutischen Verbesserung verlangt, korrespondieren inhaltlich (sogar zT fast wortgleich formuliert) mit dem gesetzlich festgeschriebenen Prüfmaßstab. Bei dem Nachweis einer therapeutischen Verbesserung hat der Beigeladene zu 1. rechtsfehlerfrei auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Sinne der Rechtsprechung des BSG abgestellt und als Unterlagen in erster Linie direkte Vergleichsstudien, für den Fall ihres Fehlens placebokontrollierte Studien in Form von randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Studien mit dem Ziel der Beeinflussung klinisch bedeutsamer Endpunkte gefordert.
- 64 ee) Der Beigeladene zu 1. hat das ermächtigungskonforme Prüfprogramm über den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung mit seinem Beschluss vom 20.7.2004 ausweislich der Beschlussbegründung auch rechtmäßig angewendet. Der Beschluss beruht auf einer umfassenden Sichtung der aktuellen relevanten Studienlage zur Wirkstoffgruppe der Statine. Auf die Einbeziehung irgendwelcher Meinungsäußerungen von Einzelnen oder Gruppen von Fachleuten kommt es jenseits der bereits geprüften Anhörungsrechte (*vgl § 35 Abs 2 SGB V*) insoweit entgegen der Ansicht des Klägers

nicht an.

- 65 Der Beigeladene zu 1. ist insgesamt nachvollziehbar zu dem Ergebnis gelangt, dass für Atorvastatin gegenüber den anderen Statinen keine Alleinstellungsmerkmale bewiesen sind, die eine therapeutische Verbesserung bedeuten. Er hat anhand des gesetzlich gebotenen Maßstabs die Aussage- und Beweiskraft der einzelnen Studien nachvollziehbar bewertet, nachdem er ihr Design, ihre Ziele und ihre Vergleichbarkeit überprüft und qualifiziert hat. Seine Folgerungen sind schlüssig und lassen keine Widersprüche erkennen. Zu allen von dem Kläger als Alleinstellungsmerkmal hervorgehobenen Aspekten, namentlich den besonderen pleiotropen (*außerhalb der Hauptwirkung heilend wirkenden*) Eigenschaften (*dazu <1.>*), der größten Wirkstärke (*dazu <2.>*), dem schnelleren Wirkeintritt (*dazu <3.>*) und einem überlegenen Sicherheitsprofil von Atorvastatin gegenüber den anderen Statinen (*dazu <4.>*) begründet der Beschluss nachvollziehbar, dass eine therapeutische Verbesserung nach den gesetzlichen Kriterien nicht festzustellen ist.
- 66 (1.) So fehlen hinsichtlich der behaupteten pleiotropen Eigenschaften von Atorvastatin genauere Kenntnisse darüber, in welchem Ausmaß pleiotrope Effekte zur Risikoverbesserung beitragen und ob Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen bestehen. Studien zum Nachweis von Art und Umfang angeblich pleiotroper Effekte liegen nicht vor.
- 67 (2.) Gegen die vom Kläger ins Feld geführte höhere Wirkstärke Atorvastatins wendet der Beigeladene zu 1. schlüssig ein, dass sich daraus nicht per se eine klinische Überlegenheit ableiten lässt. Es mangelt nämlich hierzu an den erforderlichen qualitativ hochwertigen Vergleichsstudien mit klinisch relevanten Endpunkten, die hinreichende Schlüsse auf nennenswerte Patientenkollektive erlauben: Die vorliegenden indirekten Vergleichsstudien eignen sich nach der nachvollziehbaren Beurteilung des Beigeladenen zu 1. nicht zum Nachweis relevanter Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen. Die Ausgangsrisiken der untersuchten Populationen weichen so erheblich voneinander ab, dass sie kaum miteinander vergleichbar sind. Ebenso variiert - wohl vor dem Hintergrund des unterschiedlichen Zuschnitts der Vergleichsgruppen - das Ausmaß der LDL-Senkung in den einzelnen Studien in einem Ausmaß, das Vergleichsschlüsse problematisch macht.
- 68 (3.) Auch hinsichtlich der Frage, ob ein schnellerer Wirkeintritt von Atorvastatin gegenüber anderen Statinen mit Blick auf patientenrelevante Endpunkte nachweisbare Vorteile bietet, gibt es bisher keine direkten Vergleichsstudien. Die vorliegenden indirekten Vergleichsstudien können therapierelevante Vorteile nach der nachvollziehbaren Beurteilung des Beigeladenen zu 1. nicht hinreichend belegen, da sie sich wesentlich in der jeweiligen Größe des Ausgangsrisikos der untersuchten Populationen und Stärke der Interventionen unterscheiden. Diese Parameter sind indes die stärksten Determinanten für die Geschwindigkeit des Eintretens einer statistisch signifikanten Wirkung einer Statintherapie.
- 69 (4.) Das geltend gemachte besondere Sicherheitsprofil von Atorvastatin ist entsprechend der Beschlussbegründung schließlich ebenfalls nicht evidenzbasiert nachgewiesen. Direkte Vergleichsstudien zwischen den Statinen zu unerwünschten Nebenwirkungen liegen nicht vor. Eine signifikante Unterscheidung nach der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse wird bei den placebokontrollierten Studien als "overall health impact" in den seltensten Fällen angegeben. Diese Argumentation deckt sich wiederum nachvollziehbar mit der bestehenden Studienlage.

- 70 ff) Der Beigeladene zu 1. hat im Ergebnis die ihm als Normgeber obliegende Beobachtungspflicht nicht verletzt. Von einer Verletzung der Beobachtungspflicht wäre nur auszugehen, wenn der Beigeladene zu 1. eine neue Studienlage übergangen hätte, die nach den aufgezeigten gesetzlichen Maßstäben Anlass zur erneuten Überprüfung eines einmal gefassten Gruppenbildungsbeschlusses gegeben hätte. Daran fehlt es.
- 71 Der Beigeladene zu 1. muss nach Erlass einer Richtlinie über die Bildung einer Festbetragsgruppe im Blick behalten, ob neuere wissenschaftliche Erkenntnisse eine Änderung seiner Entscheidung gebieten. Dies folgt auch ohne besondere, ausdrückliche Regelung in § 35 SGB V aus der generellen, dem GBA als Normgeber obliegenden Beobachtungspflicht. Wesentlicher innerer Grund des gesetzlichen Regelungskonzepts, den GBA als Normgeber vorzusehen, ist es gerade, ihn die sich ständig ändernde Entwicklung des allgemein anerkannten Standes der Medizin und der Pharmakologie beobachten zu lassen, damit er wesentliche Änderungen umgehend in den Richtlinien berücksichtigt (*vgl dazu Hauck, NZS 2010, 600, 611 mwN*). Im Falle der hier in Frage stehenden Richtlinien ist der GBA zur Beobachtung dessen verpflichtet, ob die bisher festgelegte Zusammenfassung mehrerer Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht mehr entspricht (*vgl ähnlich BSGE 103, 106 = SozR 4-2500 § 94 Nr 2*).
- 72 Eine solche Beobachtungspflicht setzt der Beigeladene zu 1. auch selbst in § 7 Abs 4 seiner VerFO voraus. Danach muss er Hinweisen dazu nachgehen, dass getroffene Entscheidungen nicht mehr mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse übereinstimmen. Hinweise darauf, dass für den Wirkstoff Atorvastatin zwischenzeitlich Studien erstellt worden sind, die unter Berücksichtigung der aufgezeigten gesetzlichen Wertungen für eine abweichende Bewertung der therapeutischen Verbesserung sprechen, liegen indes nicht vor. Das belegen die Untersuchungen des IQWiG vom 15.8.2005 und des Beigeladenen zu 1. von Februar 2010 unter Einbeziehung aller neueren Studien für die Folgejahre. Keiner der Beteiligten hat denn auch dargelegt, dass abweichend von der Beurteilung des IQWiG und der Recherche des Beigeladenen zu 1. neue endpunktrelevante Studien mit bisher nicht berücksichtigten Ergebnissen zu den Statinen veröffentlicht worden sind.
- 73 gg) Der erkennende Senat kann sich auf die vorliegenden Ermittlungsergebnisse stützen, ohne dass es weiterer Beweiserhebung bedarf. Zwar geht es beim Nachweis einer therapeutischen Verbesserung durch Arzneimittel um die Feststellung genereller Tatsachen, die auch der Ermittlung des Senats im Revisionsverfahren unterliegen. Weitere Beweiserhebung drängt sich aber nicht auf. Auch hier (*vgl bereits oben, II 2. b und c cc*) ist von Bedeutung, dass sich der Beigeladene zu 1. nicht beliebiger Einzelgutachter bedient, sondern die vom Gesetzgeber hervorgehobene AkdÄ mit der Überprüfung der Voraussetzungen betraut hat. Hinzu kommt, dass er in der Folgezeit im Rahmen eines Generalauftrags das IQWiG mit einer Überprüfung beauftragt und schließlich unmittelbar vor der mündlichen Verhandlung bei dem LSG nochmals selbst recherchiert hat. Nur die Darlegung, eine therapeutische Verbesserung sei anhand aussagekräftiger Studien in der gesetzlich gebotenen Qualität nachgewiesen, würde vorliegend zu weiteren Ermittlungen zwingen. Daran fehlt es indes.
- 74 Das IQWiG hat nämlich die Einschätzung des Beigeladenen zu 1. bestätigt, ohne Anhaltspunkte für neuere abweichende Studienergebnisse in hinreichend qualifizierten Studien zu finden. Vor dem Hintergrund der gesetzlichen Absicherung von Neutralität und Qualität der in Auftrag gegebenen Untersuchung des IQWiG streitet bei Beachtung

aller gesetzlicher Vorgaben eine Rechtsvermutung für die Richtigkeit seiner Beurteilung, die in derartigen Fällen wie dem vorliegenden eine weitere Beweiserhebung erübrigt. Das folgt aus Ausstattung (*dazu <1.>*), Aufgabe (*dazu <2.>*) und Gesetzeszweck der Einrichtung des IQWiG (*dazu <3.>*). Mit Blick darauf kommt gesetzeskonformen Bewertungen des IQWiG eine Richtigkeitsgewähr zu.

- 75 (1.) Das IQWiG stellt ein Expertengremium dar, das in seiner persönlichen und fachlichen Integrität und Qualität durch Transparenz und Unabhängigkeit gesetzlich und institutionell besonders abgesichert ist (*vgl Hauck, NZS 2010, 600, 609; Rixen, MedR 2008, 24, 26*). Der Beigeladene zu 1. hat gesetzeskonform das IQWiG als fachlich unabhängiges, rechtsfähiges, wissenschaftliches Institut errichtet (§ 139a Abs 1 Satz 1 SGB V *idF durch Art 1 Nr 112 GMG*). Der Gesetzgeber hat bereits die zulässige Rechtsform des IQWiG eingegrenzt, um dessen Kompetenz und Unabhängigkeit sicherzustellen. Zur Sicherung der fachlichen Unabhängigkeit des IQWiG haben die Beschäftigten vor ihrer Einstellung alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen offen zu legen (*vgl § 139a Abs 6 SGB V*). Entsprechendes gilt, soweit das IQWiG wissenschaftliche Forschungsaufträge an externe Sachverständige vergibt (*s § 139b Abs 3 SGB V*). Die Vergabe von Forschungsaufträgen gewährleistet, dass die Arbeiten des IQWiG höchsten wissenschaftlichen Anforderungen gerecht werden. Hierzu hat es ausgewiesene Experten mit wissenschaftlichen und praktischen Erfahrungen in ihren jeweiligen Arbeitsbereichen einzubeziehen (*vgl BT-Drucks 15/1525 S 128 Zu § 139a Abs 4*).
- 76 Das IQWiG arbeitet in einer transparenten Form unter Unterrichtung Betroffener und Interessierter über alle Arbeitsschritte und Arbeitsergebnisse (*vgl § 139a Abs 4 SGB V und hierzu BT-Drucks 15/1525 S 128 Zu § 139a Abs 4*), insbesondere auch über die Grundlagen für die Entscheidungsfindung. Indem das IQWiG zu gewährleisten hat, dass die Bewertung des medizinischen Nutzens nach den international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin erfolgt (§ 139a Abs 4 Satz 1 Halbs 1 SGB V *idF durch Art 1 Nr 117 Buchst b GKV-WSG*), hat der Gesetzgeber klargestellt, dass es seine Arbeitsmethode nach den international üblichen und akzeptierten Standards der evidenzbasierten Medizin auszurichten hat. Das IQWiG geht nach der Gesetzeskonzeption bei seinen Bewertungen in vergleichbarer hoch qualitativer Weise vor wie andere mit entsprechenden Aufgaben betraute Stellen im internationalen Bereich, zB das National Institute for Health and Clinical Excellence (*vgl Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und SPD eines GKV-WSG, BT-Drucks 16/3100 S 151 Zu Nummer 117 <§ 139a > Zu Buchst b; Engelmann in: jurisPK-SGB V § 139a RdNr 30*). Zusätzlich bestehen Rechte Sachverständiger, Interessierter und Betroffener, Stellung zu nehmen (*vgl § 139a Abs 5 SGB V*).
- 77 (2.) Das IQWiG wird zu Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der GKV erbrachten Leistungen in gesetzlich vorgegebenem Umfang tätig (*vgl § 139a Abs 3 SGB V*). Die Arbeit des IQWiG hat zum Ziel, die grundsätzlichen Anforderungen des SGB V bei der Leistungserbringung zu sichern. Hierzu soll es Erkenntnisse über den Wert der Leistungen auch im Verhältnis zu den aufzuwendenden Kosten sowie zu den Auswirkungen auf die Verbesserung der medizinischen Behandlung erarbeiten. Dies soll gewährleisten, dass diagnostische und therapeutische Maßnahmen dem besten verfügbaren wissenschaftlichen Stand entsprechen und auch weiterhin finanzierbar bleiben (*vgl BT-Drucks 15/1525 S 127 Zu Nummer 112 Zu § 139a Zu Abs 3*).

- 78 Zu den gesetzlich vorgegebenen Aufgaben gehört auch die Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln (*vgl § 139a Abs 3 Nr 5 SGB V*). Der Beigeladene zu 1. beauftragt das IQWiG mit den gesetzlich umrissenen Arbeiten (*vgl § 139b Abs 1 Satz 1 SGB V*). Hierzu hat er dem IQWiG ua am 21.12.2004 den Generalauftrag erteilt, durch die Erfassung und Auswertung des relevanten Schrifttums eine kontinuierliche Beobachtung und Bewertung medizinischer Entwicklungen von grundlegender Bedeutung und ihrer Auswirkungen auf die Qualität und Wirtschaftlichkeit der medizinischen Versorgung in Deutschland vorzunehmen und den GBA hierüber regelmäßig zu informieren. Das IQWiG soll aus der eigenverantwortlichen wissenschaftlichen Arbeit heraus dem GBA für dessen gesetzliche Aufgaben notwendige Informationen zur Verfügung stellen und konkrete Vorschläge für Einzelaufträge erarbeiten.
- 79 (3.) Ziel des Gesetzgebers ist es, durch Einbindung des IQWiG in die Zuarbeit für den GBA den dynamischen Prozess der Fortentwicklung der medizinischen und pflegerischen Leistungen zu sichern und die kontinuierliche Einbeziehung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in eine qualitativ gesicherte Leistungserbringung zu gewährleisten (*BT-Drucks 15/1525, S 127*). Das IQWiG leitet deshalb seine Arbeitsergebnisse dem GBA als Empfehlungen zu (*vgl § 139b Abs 4 Satz 1 SGB V*). Dieser hat die Empfehlungen im Rahmen seiner Aufgabenstellung "zu berücksichtigen", wird also nur mit besonderer Begründung davon abweichen (*vgl Hauck, NZS 2007, 461, 464*). Insbesondere hat er zu prüfen, ob das IQWiG seine Bewertungen ausgehend von einem zutreffenden Rechtsverständnis der zugrunde gelegten Begriffe auf der Basis einer umfassenden Einbeziehung der relevanten Studien nachvollziehbar und widerspruchsfrei getroffen hat. Für die Umsetzung von Handlungsempfehlungen des IQWiG verbleibt ihm indes sein gesetzgeberisches Ermessen.
- 80 Dass von AkdÄ und IQWiG nicht berücksichtigte Studien hinreichender Qualität im gesetzlich gebotenen Sinne vorliegen, ist schließlich weder vom Kläger oder von sonstigen Beteiligten des vorliegenden Rechtsstreits noch von den Arzneimittelherstellern in den beim erkennenden Senat anhängigen Parallelverfahren in Kenntnis der Beurteilungen von AkdÄ und IQWiG behauptet worden. Es ist auch ansonsten nicht ersichtlich.
- 81 hh) Die Verfahrensrüge des Klägers, das LSG habe unter Verstoß gegen §§ 103, 128 SGG keinen Beweis darüber erhoben, dass in medizinischen Fachkreisen ein Konsens bestehe, dass ein bestimmtes Patientenkollektiv nur mit Atorvastatin wirksam behandelt werde, greift nach alledem nicht durch. Es bestehen nämlich, wie dargelegt, derzeit keine weiteren Ermittlungspflichten.
- 82 e) Der Beigeladene zu 1. hat die Vergleichsgrößen materiell rechtmäßig festgesetzt (*den Beschluss vom 20.7.2004 ersetzender Beschluss vom 13.3.2008*). Gemäß § 35 Abs 1 Satz 5 SGB V ermittelt der Beigeladene zu 1. die nach § 35 Abs 3 SGB V "notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen". Die von ihm festgeschriebenen Werte sind in diesem Sinne geeignete Vergleichsgrößen.
- 83 Die gerichtliche Kontrolle der Ermittlung von Vergleichsgrößen ist beschränkt. Dem Beigeladenen zu 1. steht nämlich bei der Entscheidung über die Vergleichsgrößenbildung ein Gestaltungsspielraum zu. Er kann selbst darüber entscheiden, anhand welcher Kriterien er die Vergleichsgrößen bestimmt. Das Gesetz gibt keine Wahl dahin vor, ob der Tagesdosis, der Einzeldosis oder aber einer gänzlich

anderen geeigneten Vergleichsgröße der Vorrang gebührt (*Hauck in: Peters, Handbuch der Krankenversicherung, aaO, § 35 SGB V RdNr 45*). Die Gerichte haben lediglich zu kontrollieren, ob der GBA hierbei auf der Grundlage eines vollständig ermittelten Sachverhalts den Zweck der Vergleichsgrößenbildung nachvollziehbar beachtet hat, die Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen innerhalb einer Gruppe vergleichbar zu machen (*vgl zum Grundsatz oben, II 2. c aa mwN; siehe auch Kraftberger/Adelt in: Kruse/Hänlein, LPK-SGB V, 3. Aufl 2009, § 35 RdNr 20a*). Diesen Anforderungen genügt die hier gewählte Vergleichsgrößenbildung. Der Beigeladene zu 1. hat sämtliche Daten anhand der zum Zeitpunkt des Gruppenbeschlusses zuletzt verfügbaren Jahresdaten des GKV-Arzneimittelindex ermittelt und diese rechnerisch korrekt für alle fünf Statine umgesetzt. Das ziehen die Beteiligten nicht in Zweifel.

- 84 Der Beigeladene zu 1. hat den Gesetzeszweck der Vergleichsgrößen beachtet, sicherzustellen, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind (*vgl dazu Kraftberger/Adelt in: Kruse/Hänlein, LPK-SGB V, 3. Aufl 2009, § 35 RdNr 20a*). Er hat jedem Wirkstoff einen bestimmten Zahlenwert zugewiesen, der ihn innerhalb der Gruppe vergleichbar macht. Seine hierbei gewählte Methode der verordnungsgewichteten durchschnittlichen Wirkstärke ist geeignet, eine sachgerechte mengenbezogene Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Wirkstoffen herzustellen. Sie errechnet für jeden der fünf Wirkstoffe einen Einzelwert als Vergleichsgröße, der sich am Ordnungsverhalten der Ärzte orientiert, also daran, welcher Wirkstoff wie häufig in welcher Wirkstärke verordnet wurde. Um zwischen Wirkstoffen mit vergleichbarer und mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz, Wirkstoffen mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Behandlungszeiten, Wirkstoffen mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Intervallen, unterschiedlichen Behandlungszeiten und unterschiedlicher Anzahl therapiefreier Tage sowie Wirkstoffkombinationen mit vergleichbarer Applikationsfrequenz zu unterscheiden, bezieht die Berechnung zusätzlich einen sogenannten Applikationsfaktor ein.
- 85 Die dagegen vorgetragene Einwendung des Klägers greifen nicht durch. Die vom Beigeladenen zu 1. angewendete Methode geht systemgerecht davon aus, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken gemäß § 25 Abs 1 Satz 1 AMG zugelassen werden, und die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte diese Wirkstärken zutreffend verordnen (*vgl Hess in: Kasseler Komm, Stand 1.10.2010, § 35 SGB V RdNr 9*). Die vom Kläger bevorzugte Methode, die Vergleichsgröße anhand einer tatsächlichen Wirkstärke zu bestimmen, leidet dagegen daran, dass sich seine Prämisse, bei jedem Patienten wirke etwa Atorvastatin "doppelt so gut" wie Pravastatin oder "viermal so gut" wie Simvastatin, schwerlich objektivieren lässt. Bei Anwendung eines Wirkstoffs bringt die doppelte Wirkmenge nicht automatisch auch den doppelten Behandlungserfolg mit sich. Ua vor diesem Hintergrund ist eine arzneimittelrechtliche Zulassung stets wirkstärkenbezogen (*vgl § 10 Abs 1 Satz 1 Nr 2 AMG*). Dem trägt die hier gewählte Methode Rechnung, sich nicht an einer fiktiven "tatsächlichen Wirkstärke", sondern an der tatsächlichen Situation der Verordnungen in der Praxis im Hinblick auf die Wirkstärke zu orientieren (*vgl ähnlich für den Vergleich der Wirksamkeit mehrerer Wirkstoffe BSGE 93, 296 RdNr 14 = SozR 4-2500 § 35 Nr 2 RdNr 16*).
- 86 f) Die (hier noch zuständigen) Beigeladenen zu 2. bis 7. haben die Festbeträge rechtmäßig festgesetzt. Sie haben die notwendige Form gewahrt, da die Festsetzung im Bundesanzeiger öffentlich bekanntgemacht wurde (§ 35 Abs 7 Satz 1 SGB V), und die Festbeträge auch materiell rechtmäßig festgesetzt. Sie haben die in § 35 Abs 5 SGB V formulierten Vorgaben befolgt, Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen

eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten (*Satz 1*), Wirtschaftlichkeitsreserven ausschöpfen, einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen, sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten ausrichten und soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl sicherstellen (*Satz 2*).

- 87 Die gerichtliche Kontrolle der festgesetzten Festbetragshöhe erfolgt grundsätzlich in vollem Umfang. Sie beschränkt sich jedoch auf die zutreffende Konkretisierung der bestehenden Zielvorgaben nebst wissenschaftlich haltbarer Schätzungen, wo in Unkenntnis der Reaktion jedes einzelnen Arzneimittelanbieters prognostische Elemente und Schätzungen mit in die Festbetragsfestsetzung einfließen müssen (*vgl Hauck in: H. Peters, Handbuch der Krankenversicherung, Stand 1.7.2010, Band 2, § 35 SGB V RdNr 46*). Es besteht allerdings kein Beurteilungsspielraum der Beigeladenen zu 2. bis 7. mit Blick darauf, dass im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche, in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleistet ist (*vgl dagegen zum Rechtsschutz im Hinblick auf atypische Einzelfälle oben II 1. e; aA - einen Beurteilungsspielraum bejahend - Hess in: Kasseler Komm, Stand 1.10.2010, § 35 SGB V RdNr 31; Flint in: Hauck/Noftz, SGB V, Stand Februar 2011, K § 35 RdNr 93*). Anderes wäre auch verfassungsrechtlich bedenklich. Das BVerfG hat die Regelungen über die Festsetzung von Festbeträgen in § 35 Abs 5 SGB V mit Rücksicht darauf nicht beanstandet, dass sie klar überprüfbare Festsetzungsmaßstäbe enthalten. Eine wesentliche Änderung des Inhalts des Wirtschaftlichkeitsgebots oder wirtschaftslenkende Handlungsspielräume sind dem Beklagten und waren den beigeladenen Krankenkassenverbänden nicht eröffnet (*vgl näher BVerfGE 106, 275, 302 = SozR 3-2500 § 35 Nr 2, S 20*).
- 88 Die Beigeladenen zu 2. bis 7. haben das gesetzliche Berechnungsverfahren beachtet (*s § 35 Abs 5 Satz 3 bis 7 SGB V*). Danach sind die Festbeträge mindestens einmal im Jahr zu überprüfen; sie sind in geeigneten Zeitabständen an eine veränderte Marktlage anzupassen. Der Festbetrag für die Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs 1 Satz 2 Nr 2 SGB V soll den höchsten Abgabepreis des unteren Drittels des Intervalls zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Preis einer Standardpackung nicht übersteigen. Dabei müssen mindestens ein Fünftel aller Verordnungen und mindestens ein Fünftel aller Packungen zum Festbetrag verfügbar sein; zugleich darf die Summe der jeweiligen Vohundertsätze der Verordnungen und Packungen, die nicht zum Festbetrag erhältlich sind, den Wert von 160 nicht überschreiten. Bei der Berechnung nach § 35 Abs 5 Satz 4 SGB V sind hochpreisige Packungen mit einem Anteil von weniger als 1 vH an den verordneten Packungen in der Festbetragsgruppe nicht zu berücksichtigen. Für die Zahl der Verordnungen sind die zum Zeitpunkt des Berechnungstichtages zuletzt verfügbaren Jahresdaten des Arzneimittelindex der gesetzlichen Krankenversicherung zu Grunde zu legen. Demgemäß hat sich die Festsetzung der optimalen Festbetragshöhe iterativ unter Anwendung einer Maßzahl anzunähern (sogenannte Maßzahl M). Sie ist als Summe des prozentualen Anteils zuzahlungspflichtiger Verordnungen und des prozentualen Anteils zuzahlungspflichtiger Packungen definiert und muss durch die Festbetragsfestsetzung eingehalten werden.
- 89 Der Festbetrag von 13,48 Euro (Wirkstärkenvergleichsgröße 0,4 und Packungsgröße 100 Stück) genügt - soweit hier von Interesse - diesen Anforderungen. Die festgesetzte Festbetragshöhe muss nur im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten, nicht aber im atypischen Einzelfall (*vgl oben, II 1. e*). Die Maßzahl M hat am Berechnungstichtag bei 96,4 gelegen. Damit standen den Versicherten 35,1 Prozent der Packungen und 68,5 Prozent der Verordnungen - und folglich weit mehr als gesetzlich erforderlich - zum angepassten Festbetrag zur Verfügung. Außerdem waren Arzneimittel mit zwei der fünf

Wirkstoffe der Festbetragsgruppe zum Festbetrag erhältlich. Danach greift auch das Vorbringen des Klägers nicht durch, die festgesetzte Festbetragshöhe stelle keine hinreichende Arzneimittelauswahl sicher. Die Sicherstellung einer für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl hat nur "soweit wie möglich" zu erfolgen, kann also auch dazu führen, dass lediglich ein einziges therapiegerechtes Arzneimittel zum Festbetrag zur Verfügung steht. Darüber ging das Angebot zum Festbetrag erhältlichlicher therapiegerechter Statine deutlich hinaus.

- 90 3. Die Kostenentscheidung beruht auf § 193 Abs 1 und Abs 4 SGG. Der Kläger muss als nach § 183 SGG Kostenprivilegierter nicht die außergerichtlichen Kosten der Beigeladenen tragen. Allerdings sind nach § 193 Abs 4 SGG nur die Aufwendungen der in § 184 Abs 1 SGG genannten Gebührenpflichtigen nicht erstattungsfähig. Das sind lediglich Kläger und Beklagte, die nicht zu den in § 183 SGG genannten privilegierten Personen gehören, nicht aber Beigeladene. Kosten eines Beigeladenen sind grundsätzlich durch eine im Verfahren unterlegene Behörde zu erstatten (*vgl BSG SozR 4-4200 § 7 Nr 5; BSG SozR 4-2500 § 13 Nr 17*). Es entspricht aber in der Regel der Billigkeit, nach § 183 Abs 1 SGG kostenprivilegierte Beteiligte von der Erstattungspflicht gegenüber beigeladenen Trägern öffentlicher Verwaltung freizustellen. Sie sollen nicht durch eine drohende Kostenlast von der Anstrengung eines gerichtlichen Verfahrens abgehalten werden. So liegt es hier.

Anhang II: BSG-Urteil vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R

Leitsätze³⁰

1. Versicherte können Vollversorgung mit Arzneimitteln ohne Begrenzung auf den hierfür festgesetzten Festbetrag beanspruchen, wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist.
2. Versicherte erhalten keine ausreichende Arzneimittelversorgung zum Festbetrag, wenn bei ihnen die zu einem Preis bis zur Höhe des Festbetrags erhältlichen Arzneimittel mit überwiegender Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen im Ausmaß einer behandlungsbedürftigen Krankheit verursachen, während ein Arzneimittel, dessen Preis den Festbetrag überschreitet, demgegenüber keine vergleichbaren Nebenwirkungen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit verursacht.
3. Ob Arzneimittel mit überwiegender Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen verursachen, beurteilt sich nach der im Sozialrecht maßgeblichen Theorie der wesentlichen Bedingung.

Tenor

Auf die Revision der Klägerin wird das Urteil des Sächsischen Landessozialgerichts vom 20. Oktober 2010 aufgehoben und der Rechtsstreit zur erneuten Verhandlung und Entscheidung an das Landessozialgericht zurückverwiesen.

Tatbestand

- 1 Die Beteiligten streiten über eine Versorgung mit dem Arzneimittel Sortis (Wirkstoff Atorvastatin) ohne Begrenzung auf den Festbetrag.
- 2 Die 1940 geborene Klägerin ist bei der beklagten Krankenkasse (KK) versichert. Sie bezieht nach ihren Angaben seit 1.4.2000 eine Altersrente, derzeit in Höhe von monatlich 666,30 Euro. Bei Klagen über Herzschmerzen und -rasen, Verdauungsstörungen, Schlafstörungen, Rückenschmerzen, Schwindel, Kopfschmerzen, depressiven Störungen, Haarausfall und Muskelschmerzen diagnostizierte ihre Ärztin Hypertonus, somatoforme kardiale Funktionsstörungen seit 1981, Hyperlipidämie seit 1991, funktionelle Magen-Darm-Störungen, ein Radikulärsyndrom bei NPP L 3/4, L 4/5, eine gestörte Glukosetoleranz, vaso-vagale Synkopen, Tortikollis spasmodicus und Tremor. Sie senkte die erhöhten Cholesterinwerte mit Fenofibrat, seit 1999 mit Atorvastatin. Unter der Einnahme von Pravastatin in der Zeit von März bis Juni 2005 kam es zunehmend zu Nebenwirkungen wie Muskelverspannung, Verdauungsstörungen, Haarausfall, Katarakt und einer Verschlechterung der Blutfette. Nach Absetzen von Pravastatin und alleiniger Diät verschlechterten sich die Blutfette weiter. Für die in einer Festbetragsgruppe zusammengefassten Statine besteht seit 2005 ein in der Folge mehrfach abgesenkter Festbetrag. Arzneimittel mit den Wirkstoffen Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin, nicht aber Atorvastatin waren jedenfalls seit 2007 zu Preisen unterhalb des Festbetrags erhältlich. Die Klägerin beantragte deshalb, Versorgung mit dem ihr wegen Hyperlipidämie vertragsärztlich verordneten Arzneimittel Sortis ohne Begrenzung auf den Festbetrag zu erhalten. Es sei in ihrem Fall das einzig nebenwirkungsfreie Mittel (26.4.2007). Atorvastatin gehört zur Gruppe der Statine. Die Beklagte lehnte den Antrag unter Hinweis auf die Verfügbarkeit vergleichbarer eigenanteilsfreier Statine ab (Bescheid vom 15.5.2007, Widerspruchsbescheid vom 4.7.2007).

³⁰ <http://juris.bundessozialgericht.de> [20.02.2013]

- 3 Die Klage auf künftige Versorgung mit dem vertragsärztlich verordnetem Arzneimittel Sortis ohne Beschränkung auf den Festbetrag und auf Erstattung der den Festbetrag übersteigenden, um die gesetzliche Zuzahlung bereinigten Eigenanteile, die die Klägerin seit Zugang des Bescheides vom 15.5.2007 aufwandte, ist bei dem SG erfolglos geblieben (*Urteil vom 10.7.2008*). Das LSG hat ihre Berufung zurückgewiesen: Die Festbetragsfestsetzung für Statine sei nicht zu beanstanden. Ein Ausnahmefall, in dem Versicherte Arzneimittelversorgung ohne Beschränkung auf den Festbetrag beanspruchen könnten, liege nicht vor. Es bestünden auch trotz eines inzwischen erfolgten Behandlungsversuchs mit Simvastatin Zweifel an der Alternativlosigkeit der Behandlung mit Sortis (*Urteil vom 20.10.2010*).
- 4 Mit ihrer Revision rügt die Klägerin die Verletzung der § 27 Abs 1 S 2 Nr 3, § 31 Abs 1 S 1 iVm § 2 Abs 1 SGB V. Bei verfassungskonformer Auslegung bestehe im Hinblick auf den allgemeinen Gleichheitssatz (*Art 3 Abs 1 GG*), das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit (*Art 2 Abs 1 GG*) iVm dem Sozialstaatsprinzip (*Art 20 Abs 1 GG*) und der Rechtsschutzgarantie (*Art 19 Abs 4 GG*) ein Anspruch auf Versorgung mit Sortis ohne Beschränkung auf den Festbetrag, wenn nur dieses Arzneimittel zur nebenwirkungsfreien Therapie geeignet sei.
- 5 Die Klägerin beantragt,

die Urteile des Sächsischen Landessozialgerichts vom 20. Oktober 2010 und des Sozialgerichts Dresden vom 10. Juli 2008 sowie den Bescheid der Beklagten vom 15. Mai 2007 in der Gestalt des Widerspruchsbescheides vom 4. Juli 2007 aufzuheben und die Beklagte zu verurteilen, die Klägerin abzüglich der gesetzlichen Zuzahlung mit dem Arzneimittel Sortis ohne Beschränkung auf den Festbetrag zu versorgen sowie ihr die den Festbetrag übersteigenden Eigenanteile für die Beschaffung des Arzneimittels Sortis in der Zeit vom Zugang des Bescheides vom 15. Mai 2007 bis 20. Oktober 2010 in Höhe von 905,24 Euro zu erstatten.
- 6 Die Beklagte beantragt,
die Revision zurückzuweisen.
- 7 Sie hält die angefochtene Entscheidung für zutreffend.

Entscheidungsgründe

- 8 Die zulässige Revision der Klägerin ist im Sinne der Zurückverweisung der Sache an das LSG zur erneuten Verhandlung und Entscheidung begründet (§ 170 Abs 2 S 2 SGG). Das angefochtene LSG-Urteil ist aufzuheben, denn es verletzt materielles Recht. Der erkennende Senat ist an einer abschließenden Entscheidung gehindert. Die unangegriffenen, den Senat bindenden (§ 163 SGG) Feststellungen des LSG reichen nicht aus, um abschließend über den zulässig mit der kombinierten Anfechtungs- und Leistungsklage (§ 54 Abs 4 SGG) geltend gemachten Sachleistungs- und Kostenerstattungsanspruch bezüglich festbetragsfreier Arzneimittelversorgung aufgrund eines atypischen Einzelfalls zu entscheiden. Die Klägerin hat diesen Anspruch gegen die beklagte KK auf der Grundlage von § 27 Abs 1 S 2 Nr 3, § 31 SGB V und § 13 Abs 3 S 1 SGB V nur dann, wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist (*dazu 1.*). Die hierzu getroffenen Feststellungen des LSG reichen nicht für eine abschließende Entscheidung des erkennenden Senats aus (*dazu 2.*). Das LSG wird das Erforderliche nunmehr

aufzuklären haben (*dazu 3.*).

- 9 Die Klägerin macht zu Recht den Anspruch auf festbetragsfreie Vollversorgung mit dem Arzneimittel Sortis mit der Anfechtungs- und (unechten) Leistungsklage nach § 54 Abs 1 und 4 SGG geltend.

- 10 Zulässiger Streitgegenstand ist der Anspruch auf Vollversorgung mit dem Festbetragsarzneimittel Sortis, nicht die zugrunde liegende Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel mit Statinen als Wirkstoff. Der erkennende Senat hat bereits entschieden, dass die Versorgung mit Festbetragsarzneimitteln iS des § 35 SGB V anders als im Hilfsmittelbereich (*hierzu BSGE 105, 170 = SozR 4-2500 § 36 Nr 2, RdNr 30 f - Hörgeräteversorgung*) einem zweigeteilten Rechtsschutzkonzept unterliegt: Sind betroffene Versicherte mit der Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel nicht einverstanden, müssen sie unmittelbar die Festbetragsfestsetzung selbst gerichtlich überprüfen lassen (§ 35 Abs 7 S 2 SGB V). Beruft sich der Versicherte - wie hier - für sich selbst auf einen atypischen Einzelfall, in welchem er trotz genereller Achtung der allgemeinen gesetzlichen Vorgaben für Festbeträge keine hinreichende Arzneimittelversorgung zum Festbetrag erhält, kann er die konkrete Leistung eines Arzneimittels gesondert auf dem dafür regelhaft vorgesehenen Weg eines Verwaltungs- und Gerichtsverfahrens gegen die KK geltend machen (*BSGE 107, 287 = SozR 4-2500 § 35 Nr 4, RdNr 24 ff - Sortis*). Dementsprechend kann die Klägerin, die die Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel mit Statinen als Wirkstoff nicht in Zweifel zieht, die Vollversorgung mit dem Festbetragsarzneimittel Sortis im Wege der Anfechtungs- und Leistungsklage als Sachleistung für die Zukunft und als sachleistungsersetzende Kostenerstattung für die Vergangenheit (§ 13 Abs 3 S 1 SGB V) einfordern. Den Anspruch auf Kostenerstattung bis zum Tag der mündlichen Verhandlung beim LSG am 20.10.2010 ist überdies konkret beziffert bzw bezifferbar (*vgl zur Notwendigkeit der Bezifferung BSGE 83, 254, 263 = SozR 3-2500 § 37 Nr 1 S 10 f; BSGE 102, 30 = SozR 4-2500 § 34 Nr 4, RdNr 8 - Gelomyrtol; BSG SozR 4-2500 § 31 Nr 15 RdNr 14 - Ritalin*). Im wiedereröffneten Berufungsverfahren kann die Tatsacheninstanz sodann auf eine weitere Konkretisierung des Antrags hinwirken.

- 11 1. Rechtsgrundlage des Anspruchs gegen die Beklagte auf zukünftige festbetragsfreie Arzneimittelversorgung mit Sortis als Naturalleistung ist § 27 Abs 1 S 2 Nr 3, § 31 SGB V. Daran knüpft auch der Anspruch auf Erstattung der der Klägerin entstandenen Kosten für die Vergangenheit nach § 13 Abs 3 S 1 Fall 2 SGB V an (*idF durch Art 1 Nr 5 Buchst b Gesetz zur Sicherung und Strukturverbesserung der gesetzlichen Krankenversicherung <Gesundheitsstrukturgesetz - GSG> vom 21.12.1992, BGBl I 2266*). Denn der Anspruch auf Kostenerstattung für die Vergangenheit reicht nicht weiter als ein entsprechender Naturalleistungsanspruch; er setzt daher voraus, dass die selbst beschaffte und zukünftig zu beschaffende Behandlung zu den Leistungen gehört, welche die KKn allgemein in Natur als Sach- oder Dienstleistung zu erbringen haben (*stRspr, vgl zB BSGE 79, 125, 126 f = SozR 3-2500 § 13 Nr 11 S 51 f mwN; BSGE 100, 103 = SozR 4-2500 § 31 Nr 9, RdNr 13 mwN - "Lorenzos Öl"; BSG SozR 4-2500 § 31 Nr 15 RdNr 19 - Ritalin*).

- 12 Versicherte erhalten grundsätzlich die krankheitsbedingt notwendigen, nicht der Eigenverantwortung (§ 2 Abs 1 S 1 SGB V) zugeordneten Arzneimittel (§ 27 Abs 1 S 2 Nr 3 SGB V) aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aufgrund vertragsärztlicher Verordnung (*BSG SozR 4-2500 § 13 Nr 3 RdNr 14 mwN*). Ist für ein Arzneimittel wirksam ein Festbetrag festgesetzt, trägt die KK grundsätzlich - abgesehen von der Zuzahlung (§ 31 Abs 3 SGB V *idF GKV-Modernisierungsgesetzes*

<GMG> vom 14.11.2003, BGBl I 2190) - die Kosten bis zur Höhe dieses Betrags (§ 31 Abs 2 S 1 bis 5 SGB V idF durch Art 1 Nr 1 Buchst a Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung <AVWG> vom 26.4.2006, BGBl I 984). Für andere Arznei- oder Verbandmittel trägt die KK dagegen regelmäßig die vollen Kosten abzüglich der vom Versicherten zu leistenden Zuzahlung (§ 31 Abs 2 S 1 Halbs 2 SGB V; zur Verfassungsmäßigkeit der Zuzahlungsregelungen vgl grundlegend BSGE 100, 221 = SozR 4-2500 § 62 Nr 6). Ist für eine Leistung - wie hier für Sortis (vgl hierzu BSGE 107, 287 = SozR 4-2500 § 35 Nr 4) - wirksam ein Festbetrag festgesetzt, erfüllt die KK ihre Leistungspflicht gegenüber dem Versicherten regelmäßig mit dem Festbetrag (§ 12 Abs 2 SGB V). Die behandelnden Ärzte müssen ihr Therapieverhalten an der Verpflichtung zur wirtschaftlichen Verordnung ausrichten und auf die sich aus der Verordnung ergebende Pflicht zur Übernahme der Mehrkosten hinweisen, wenn sie ein Arzneimittel verordnen, dessen Preis den Festbetrag überschreitet (§ 73 Abs 5 S 3 SGB V; vgl zum Ganzen BSGE 107, 287 = SozR 4-2500 § 35 Nr 4, RdNr 15).

- 13 Die Festbetragsregelung ist Ausdruck des Wirtschaftlichkeitsgebots (§ 12 Abs 1 SGB V; BVerfGE 106, 275, 301, 302, 303 = SozR 3-2500 § 35 Nr 2 S 19, 20, 21 = juris RdNr 113 f, 117, 122). Arzneimittel, die über das Maß des Notwendigen hinausgehen oder unwirtschaftlich sind, weil sie gegenüber gleich geeigneten, ausreichenden und erforderlichen Mitteln teurer sind, sind aus dem Leistungskatalog der GKV grundsätzlich ausgeschlossen (vgl zur Regelungskonzeption für Arzneimittel BSGE 95, 132 RdNr 17 = SozR 4-2500 § 31 Nr 3, RdNr 24 mwN). Betroffene Versicherte müssen unmittelbar die Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel selbst gerichtlich überprüfen lassen, wenn sie - anders als die Klägerin - hiermit nicht einverstanden sind (vgl zum Ganzen BSGE 107, 287 = SozR 4-2500 § 35 Nr 4, RdNr 24).

- 14 Die Reichweite des Wirtschaftlichkeitsgebots begrenzt zugleich die Wirkkraft der Festbetragsfestsetzung für Arzneimittel. Die Versicherten haben unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots Anspruch auf eine in der Qualität gesicherte Vollversorgung durch Sachleistungen aus einer Pflichtversicherung, die durch Arbeitnehmer- und Arbeitgeberbeiträge solidarisch finanziert wird (vgl § 3 SGB V; BVerfGE 106, 275, 306, 307 = SozR 3-2500 § 35 Nr 2 S 23 f = juris RdNr 130). Die Versicherten müssen sich nicht mit Teilkostenerstattung zufrieden geben (vgl BVerfGE 106, 275, 309 = SozR 3-2500 § 35 Nr 2 S 26 = juris RdNr 139). Der Nachweis der Wirtschaftlichkeit bedingt im Sinne des Minimalprinzips den Beleg, dass bei Existenz verschiedener gleich zweckmäßiger und notwendiger Behandlungsmöglichkeiten die Kosten für den gleichen zu erwartenden Erfolg geringer oder zumindest nicht höher sind (vgl zB BSGE 97, 190 = SozR 4-2500 § 27 Nr 12, RdNr 26; BSGE 97, 133 = SozR 4-2500 § 139 Nr 2, RdNr 40; BSGE 96, 261 = SozR 4-2500 § 92 Nr 5, RdNr 70; Hauck, SGB 2010, 193, 197 f mwN). Das Wirtschaftlichkeitsgebot greift aber nicht ein, wenn lediglich überhaupt nur eine Leistung in Rede steht (vgl BSGE 78, 70, 89 f = SozR 3-2500 § 92 Nr 6 S 46; Hauck, SGB 2010, 193, 198). Hingegen entspricht es dem Wirtschaftlichkeitsgebot, bei gleicher Eignung im individuellen Fall ein anderes, nicht unter die Festbetragsregelung fallendes, preisgünstigeres Arzneimittel beanspruchen zu können.

- 15 Diesem Grundprinzip trägt die Festbetragsregelung des § 35 SGB V Rechnung. Sie garantiert für die Versicherten im Wesentlichen eine Gleichbehandlung, indem sie die Rechtsgrundlage schafft, um typische Fälle in Gruppen zusammenzufassen. Dies erleichtert auch die Erfüllung der Aufgabe, die Versicherten nach dem jeweiligen Stand der medizinischen Erkenntnis oder dem Stand der Technik angemessen zu versorgen. Die Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots durch das Verfahren nach §§ 35, 36 SGB V macht das Verwaltungshandeln der KKn für die Teilnehmer am Gesundheitsmarkt effektiver und vorhersehbarer (vgl BVerfGE 106, 275, 308 f = SozR

3-2500 § 35 Nr 2 S 25 = *juris RdNr 137*). Die Festbetragsfestsetzung gilt jeweils für eine Gruppe von Arzneimitteln (§ 35 Abs 1 S 2 SGB V) und setzt hierfür die Geldbeträge fest, mit denen einerseits eine ausreichende medizinische Versorgung gewährleistet, andererseits aber ein Preiswettbewerb unter den Herstellern ermöglicht werden soll (§ 35 Abs 5 S 1 und 2 SGB V). Die gesetzlich vorgegebenen Kriterien der Festbetragsfestsetzung sind nicht an den individuellen Verhältnissen des einzelnen Patienten ausgerichtet, sondern orientieren sich in generalisierender Weise an allen Versicherten (*vgl näher BSGE 107, 287 = SozR 4-2500 § 35 Nr 4, RdNr 26*). Dementsprechend sind die Festbeträge so festzusetzen, dass sie lediglich "im Allgemeinen" eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten (§ 35 Abs 5 S 1 SGB V).

- 16 Geht es dagegen um einen atypischen Ausnahmefall, in dem - trotz Gewährleistung einer ausreichenden Arzneimittelversorgung durch die Festbetragsfestsetzung im Allgemeinen - aufgrund der ungewöhnlichen Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist, greift die Leistungsbeschränkung auf den Festbetrag nicht ein. In Einklang damit weist das BVerfG darauf hin, dass es der gesetzlichen Regelungskonzeption widerspricht, mit den Gesetzesmaterialien (*vgl BT-Drucks 11/2237 S 176*) davon auszugehen, es könne sich vorübergehend - insbesondere in der Anfangsphase - ergeben, dass für den Festbetrag kein Mittel auf dem Markt zur Verfügung stehe (*vgl BVerfGE 106, 275, 309 = SozR 3-2500 § 35 Nr 2 S 26 = juris RdNr 139*).

- 17 Aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse ist keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag mehr möglich, wenn die zum Festbetrag erhältlichen Arzneimittel unerwünschte Nebenwirkungen verursachen, die über bloße Unannehmlichkeiten oder Befindlichkeitsstörungen hinausgehen und damit die Qualität einer behandlungsbedürftigen Krankheit (§ 27 Abs 1 S 1 SGB V) erreichen. Die Beurteilung der Verursachung richtet sich nach der im Sozialrecht maßgeblichen Theorie der wesentlichen Bedingung. Die Erfüllung dieser Voraussetzungen muss in Gerichtsverfahren grundsätzlich zur vollen Überzeugung des Gerichts feststehen. Lediglich für die zu prüfenden Kausalzusammenhänge genügt die überwiegende Wahrscheinlichkeit. Nach allgemeinen Grundsätzen tragen die Versicherten hierfür die objektive Beweislast.

- 18 2. Die Feststellungen des LSG reichen nicht aus, um über den geltend gemachten Anspruch zu entscheiden. Der Anspruch eines Versicherten auf eigenanteilsfreie Versorgung mit einem nur oberhalb des Festbetrags erhältlichen Festbetragsarzneimittel hängt - wie dargelegt - davon ab, dass bei ihm zumindest objektiv nachweisbar eine zusätzliche behandlungsbedürftige Krankheit oder eine behandlungsbedürftige Verschlimmerung einer bereits vorliegenden Krankheit nach indikationsgerechter Nutzung aller anwendbaren, preislich den Festbetrag unterschreitenden Arzneimittel eintritt (*dazu a, c*), dass die zusätzliche Erkrankung/Krankheitsverschlimmerung zumindest mit überwiegender Wahrscheinlichkeit jeweils wesentlich durch die Anwendung der den Festbetrag im Preis unterschreitenden Arzneimittel bedingt ist (*dazu b, c*) und dass die Anwendung des nicht zum Festbetrag verfügbaren Festbetragsarzneimittels dagegen ohne Nebenwirkungen im Ausmaß einer behandlungsbedürftigen Krankheit bleibt und in diesem Sinne alternativlos ist (*dazu d*).

- 19 Bei den dergestalt zu qualifizierenden Nebenwirkungen kann es sich um solche handeln, die nach Art, Ausmaß und Ausgang noch nicht Gegenstand der arzneimittelrechtlichen Zulassung gewesen sind (*sog unerwartete Nebenwirkungen, vgl*

§ 4 Abs 13 S 3 Arzneimittelgesetz <AMG>; hierzu Rehmann, AMG, 3. Aufl 2008, § 4 RdNr 12). Der Atypik entsprechend sind aber auch solche Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen, die bereits Gegenstand des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens (§§ 21, 22 Abs 1 Nr 8 AMG) und der Festbetragsgruppenbildung und -festsetzung (§ 35 SGB V) gewesen sind, wenn diese den Besonderheiten des Falles nicht ausreichend Rechnung tragen.

- 20 a) Das objektivierbar gesicherte Hinzutreten einer neuen Krankheit oder die Verschlimmerung einer bestehenden Krankheit nach der Verabreichung eines Festbetragsarzneimittels in einem Behandlungsbedürftigkeit begründenden Ausmaß ist erste Voraussetzung dafür, dass überhaupt ein Anspruch auf Vollkostenübernahme eines anderen, in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittels in Betracht kommt. Diese Umstände müssen im Sinne des Vollbeweises nach den Regeln der ärztlichen Kunst gesichert sein. Allein das subjektive Empfinden eines Versicherten vermag die Regelwidrigkeit und die daraus abgeleitete (hier zusätzliche) Behandlungsbedürftigkeit seines Zustandes nicht zu bestimmen. Maßgeblich sind vielmehr objektive Kriterien, nämlich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse (§ 2 Abs 1 S 3, § 28 Abs 1 S 1 SGB V; BSG SozR 4-2500 § 27 Nr 20 RdNr 14; vgl zur Gesetz- und Verfassungsmäßigkeit BSGE 97, 190 = SozR 4-2500 § 27 Nr 12, RdNr 23 mwN) und die danach zur Verfügung stehenden Methoden, um Beschwerden zu objektivieren.
- 21 b) Ist zumindest eine neu hinzugetretene Krankheit oder die Verschlimmerung einer bestehenden Krankheit vollbeweislich gesichert, muss diese mit Wahrscheinlichkeit wesentlich jeweils durch die Anwendung des Festbetragsarzneimittels bedingt sein. Der Senat folgt insoweit der Theorie der wesentlichen Bedingung, wie sie insbesondere der 2. und 9. BSG-Senat bei der Feststellung der Kausalität im Unfallversicherungs- und sozialen Entschädigungsrecht zugrunde legen, sie aber auch der erkennende Senat ua im Zusammenhang mit Kostenerstattungsansprüchen anstelle des Vollbeweises hat ausreichen lassen (vgl hierzu BSGE 79, 125, 127 = SozR 3-2500 § 13 Nr 11 S 52). Als kausal und rechtserheblich werden danach nur solche Ursachen angesehen, die wegen ihrer besonderen Beziehung zur konkreten Krankheitsentstehung zum Eintritt des Erfolgs wesentlich mitgewirkt haben. Bei der rein rechtlichen Zurechnungsprüfung der "Wesentlichkeit" einer Bedingung für die Entstehung (oder wesentliche Verschlimmerung) der Krankheit sind also nicht alle Bedingungen zu berücksichtigen, sondern nur jene, die nach den - im jeweiligen Entscheidungszeitpunkt über die Behandlung - anerkannten wissenschaftlichen Erfahrungssätzen notwendige oder hinreichende Bedingungen für den Eintritt einer Krankheit dieser Art sind (vgl BSG Urteil vom 29.11.2011 - B 2 U 26/10 R - RdNr 31 mwN; BSG SozR 4-3200 § 81 Nr 5 RdNr 21 mwN).
- 22 Insoweit sind die tatsächlichen Lebensumstände des Versicherten, die als (Mit-)Ursache der objektivierten Krankheit in Betracht kommen, umfassend abzuklären. Um die Wahrscheinlichkeit des ursächlichen Zusammenhangs zwischen Anwendung des Festbetragsarzneimittels und festgestellter behandlungsbedürftiger Erkrankung bejahen zu können, ist auch der Hersteller des angewendeten, vermeintlich der Nebenwirkungen verdächtigen Arzneimittels hierzu zu befragen. Ein gewichtiges, stets zu überprüfendes Indiz stellt in diesem Zusammenhang auch der Umstand dar, dass der Vertragsarzt die bei dem Versicherten im Rahmen der Behandlung mit dem Festbetragsarzneimittel aufgetretenen, objektiv festgestellten behandlungsbedürftigen Krankheitserscheinungen zumindest als vermutete Nebenwirkungen gemeldet hat.
- 23 Das harmoniert mit der ständigen Rechtsprechung des erkennenden Senats, bei der

Versorgung GKV-Versicherter mit Fertigarzneimitteln im Rahmen einer Primärkontrolle weitgehend auf GKV-spezifische Prüfungen zur Qualitätssicherung zu verzichten und stattdessen an das Arzneimittelrecht anzuknüpfen. Das AMG schreibt für Fertigarzneimittel eine staatliche Zulassung vor und macht deren Erteilung vom Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Medikaments abhängig (*stRspr*, vgl zB BSG Urteil vom 8.11.2011 - B 1 KR 19/10 R - RdNr 11 f mwN - BTX/A, zur Veröffentlichung in BSGE und SozR vorgesehen; zum System vgl Hauck, NZS 2007, 461).

- 24 Das Verfahren der Qualitätssicherung nach dem AMG ist nach Erteilung der Zulassung für ein Fertigarzneimittel nicht abgeschlossen. Vielmehr schließt sich eine Dauerüberwachung der in Verkehr gebrachten Arzneimittel an. Zu diesem Zweck besteht auch im Anschluss an die Zulassung ein engmaschiges Netz von Dokumentations- und Meldepflichten, welche die Pharmakovigilanz sicherstellen sollen (sog Pharmakovigilanzverfahren). Nach erteilter Zulassung (§ 25 AMG) bleibt der Inhaber der Zulassung zur Anzeige von Änderungen verpflichtet (§ 29 Abs 1 S 2 AMG in der Neufassung vom 12.12.2005, BGBl I 3394). Dies gilt auch für Nebenwirkungen (§ 4 Abs 13 AMG). Insbesondere hat er ausführliche Unterlagen über alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu führen (§ 63b Abs 1 AMG idF des Gewebegesetzes vom 20.7.2007, BGBl I 1574) und ferner ua jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung, der im Geltungsbereich dieses Gesetzes aufgetreten ist, zu erfassen und der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, anzuzeigen (§ 63b Abs 2 S 1 Nr 1 iVm § 4 Abs 13 S 2 AMG). Der zuständigen Bundesoberbehörde hat er ua alle zur Beurteilung von Verdachtsfällen vorliegenden Unterlagen sowie eine wissenschaftliche Bewertung vorzulegen (§ 63b Abs 4 AMG; hierzu Rehmann, AMG, 3. Aufl 2008, § 63b RdNr 2). Der Inhaber der Zulassung hat überdies gestaffelte Berichtspflichten (§ 63b Abs 5 S 1 bis 3 AMG). Die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln umfassen auch eine wissenschaftliche Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels (§ 63b Abs 5 S 4 AMG). Der Inhaber der Zulassung hat der zuständigen Bundesoberbehörde zusätzlich zu den Verpflichtungen nach § 29 Abs 1 und § 63b AMG unverzüglich alle Verbote oder Beschränkungen durch die zuständigen Behörden jedes Landes, in dem das betreffende Arzneimittel in Verkehr gebracht wird, sowie alle anderen neuen Informationen mitzuteilen, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels beeinflussen könnten (§ 29 Abs 1a S 1 AMG). Der Pharmaberater des pharmazeutischen Unternehmers (*bei zulassungspflichtigen Arzneimitteln der Inhaber der Zulassung*, § 4 Abs 18 AMG) hat Mitteilungen von Angehörigen der Heilberufe über Nebenwirkungen und Gegenanzeigen oder sonstige Risiken bei Arzneimitteln schriftlich aufzuzeichnen und dem Auftraggeber schriftlich mitzuteilen (§ 76 Abs 1 S 2 AMG). Die Ärzteschaft ist zudem verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mitzuteilen (vgl § 6 Muster-Berufsordnung der in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - idF der Beschlüsse des 114. Deutschen Ärztetages 2011, abrufbar unter www.bundesaerztekammer.de; inhaltlich übereinstimmend etwa § 6 Berufsordnung der Sächsischen Landesärztekammer idF der Änderungssatzung vom 23.11.2011, abrufbar unter www.slaek.de; ebenso die Fassung vom 23.11.2007, ABS 2007, 605). Dieser wiederum obliegt die Verpflichtung zur Mitwirkung gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde für Pharmakovigilanz, mithin grundsätzlich dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (<BfArM>, § 62 S 2, § 77 Abs 1 AMG). Dort werden die einzelnen Arzneimittelrisiken gesammelt, in einem Stufenplan der Gefahrenabwehr nach verschiedenen Gefahrenstufen (Risiko oder konkreter Verdacht) ausgewertet (§ 63 S 1 und 2 AMG; sog Stufenplanverfahren, Näheres abrufbar unter www.bfarm.de).

- 25 c) Der erforderliche kausale Zusammenhang zwischen Arzneimittelanwendung und unerwünschter Nebenwirkung im Ausmaß einer behandlungsbedürftigen Krankheit oder einer Verschlimmerung muss auch - abgesehen vom beanspruchten - hinsichtlich aller anderen Festbetragsarzneimittel mit überwiegender Wahrscheinlichkeit bestehen. Notwendige Bedingung dafür, dass die Festbetragsgrenze im Einzelfall infolge der inneren Begrenzung des Wirtschaftlichkeitsgebots (§ 12 Abs 1 SGB V) entfällt, ist nämlich grundsätzlich, dass der Arzt unter Beachtung der allgemein anerkannten Regeln der ärztlichen Kunst dem Versicherten die in Betracht kommenden, zum Festbetrag erhältlichen und nach ihrer Wirkungsweise therapeutisch geeigneten Arzneimittel verordnet und der Versicherte die verordneten Arzneimittel über einen therapeutisch relevanten Zeitraum hinweg auch tatsächlich in vorgeschriebener Weise anwendet.
- 26 d) Bei Krankheiten von behandlungsbedürftigem Ausmaß als Folgen unerwünschter Arzneimittelwirkungen besteht aber nicht bereits dann ein dauerhafter Anspruch auf das Nicht-Festbetragsarzneimittel, wenn alle Festbetragsarzneimittel im konkret-individuellen Behandlungsfall eines Versicherten nachweisbar nach dem Maßstab der Theorie der wesentlichen Bedingung gleichermaßen nebenwirkungsbehaftet sind. Vielmehr besteht der Anspruch auf das begehrte Festbetragsarzneimittel ohne Zahlung des über der Festbetragsgrenze liegenden Anteils zunächst nur während eines Heilversuchs im Rahmen eines aussagekräftigen indikationsbezogenen Therapiezeitraums. Dort muss der Wegfall oder der deutliche Rückgang der nebenwirkungsbedingten behandlungsbedürftigen Krankheiten vollbeweislich gesichert sein. Ist dies der Fall, muss die Nebenwirkungsfreiheit bzw -armut nach dem oben aufgezeigten Kausalitätsmaßstab mit überwiegender Wahrscheinlichkeit wesentlich auf der Therapie mit dem preislich über dem Festbetrag liegenden Arzneimittel beruhen. Zugleich dürfen keine anderen, ähnlich belastenden neuen Nebenwirkungen wie bei den bisher angewendeten Festbetragsarzneimitteln auftreten. Hierüber hat die KK vor Ablauf des Heilversuchs unter Berücksichtigung der gewonnenen Erkenntnisse erneut zu entscheiden.
- 27 3. Feststellungen zur Alternativlosigkeit von Sortis im aufgezeigten Sinne hat das LSG - aus seiner Sicht folgerichtig - bisher nicht getroffen. Dies wird es im wiedereröffneten Berufungsverfahren nachzuholen haben. Vor allem bestehen nach den Ausführungen der Vorinstanz Zweifel daran, dass alle zum Festbetrag in Betracht kommenden Arzneimittelalternativen zu Sortis bereits erfolglos ausgeschöpft sind. Zwar hat danach vom 28.10.2008 bis Januar 2009 eine Behandlung mit Simvastatin stattgefunden, die angeblich wegen zunehmender Beschwerden in der Muskulatur, vor allem in den Beinen, und einer deutlichen Verschlechterung des essentiellen Tremors beendet wurde. Weder sind bisher in diesem Umfang behandlungsbedürftige Krankheitszustände objektiviert noch alle Wirkstoffe der Festbetragsgruppe bei der Klägerin getestet worden. Auch die Ursächlichkeit etwaiger Nebenwirkungen ist nicht im dargelegten, gebotenen Umfang geklärt. Hieran ändert sich nicht dadurch, dass offenbar auch Therapieversuche mit Pravastatin und Fenofibrat (*zur Festbetragsgruppe der Clofibrinsäurederivate und Strukturanaloga gehörend; s Übersicht der Arzneimittel-Festbetragsfestsetzungsbeschlüsse, Stand 1.7.2012, abrufbar unter www.gkv-spitzenverband.de*) stattgefunden haben. Die Beklagte hat insoweit zutreffend angeführt, dass auch eine Versorgung mit den in derselben Festbetragsgruppe enthaltenen Wirkstoffen Fluvastatin und Lovastatin zum Festbetrag möglich ist und ebenso nach Ablauf des Patentschutzes für Sortis zwischenzeitlich Generika mit dem Wirkstoff Atorvastatin erhältlich sind. Es ist bislang nichts ersichtlich dafür, dass dies der Klägerin nach den Regeln der ärztlichen Kunst nicht zumutbar ist.
- 28 4. Die Kostenentscheidung bleibt dem LSG vorbehalten.