

Begutachtungsanleitung
Richtlinie des Medizinischen Dienstes Bund
nach § 283 Absatz 2 Satz 1 Nr. 2 SGB V

Festbetragsarzneimittel (BGA Festbeträge)



Diese Richtlinie wurde vom Medizinischen Dienst Bund unter fachlicher Beteiligung der Medizinischen Dienste und des Sozialmedizinischen Dienstes Deutsche Rentenversicherung Knappschaft-Bahn-See erstellt und nach ordnungsgemäßer Durchführung des Beteiligungs- und Anhörungsverfahrens nach § 283 Absatz 2 Satz 3 SGB V gemäß des § 283 Absatz 2 Satz 1 Nr. 2 SGB V am 4. September 2025 erlassen. Das Bundesministerium für Gesundheit hat die Richtlinie am 27. März 2026 genehmigt.

Herausgeber

Medizinischer Dienst Bund (KÖR)
Theodor-Althoff-Str. 47
45133 Essen
Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100
E-Mail: office@md-bund.de
Internet: md-bund.de

Vorwort

Das Ziel unseres Gesundheitssystems ist eine hochwertige medizinische Versorgung in einem bezahlbaren Rahmen. Einen wichtigen Beitrag dazu leisten die Festbeträge, die ein effektives Instrument zur Preisstabilisierung darstellen. Betrug die jährlichen Einsparungen durch Festbeträge im Jahr 2006 noch 3 Milliarden Euro, so waren es 2020 bereits über 8 Milliarden Euro.

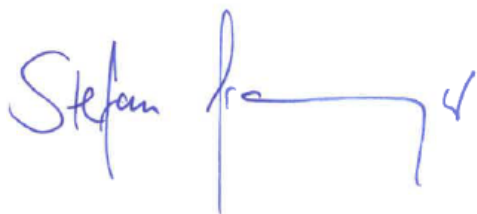
Die Richtlinie BGA Festbeträge stellt sicher, dass auch im Festbetragssystem eine bedarfsgerechte Versorgung mit Arzneimitteln erfolgt. Deshalb sind von der Festbetragsgruppenbildung neben patentgeschützten Wirkstoffen mit neuartiger Wirkungsweise auch solche Arzneimittel ausgenommen, die eine therapeutische Verbesserung bieten. Zudem dürfen durch Festbeträge weder Therapiemöglichkeiten eingeschränkt werden noch medizinisch notwendige Versorgungsalternativen entfallen.

Das Bundessozialgericht hat in zwei Entscheidungen bestätigt, dass die Krankenkassen bei Arzneimitteln mit festgesetztem Festbetrag grundsätzlich nur die Kosten bis zur Höhe dieses Betrags übernehmen. Diese Begrenzung greift jedoch in „atypischen Einzelfällen“ nicht, wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualumstände eine ausreichende Versorgung zum Festbetrag nicht möglich ist. In solchen seltenen, eng begrenzten Ausnahmefällen haben Versicherte einen Anspruch auf Übernahme der zusätzlichen Kosten durch ihre Krankenkasse.

Hierbei handelt es sich regelmäßig um Einzelfälle, bei denen die Krankenkasse häufig den Medizinischen Dienst mit einer Begutachtung beauftragt. Mit der vorliegenden, grundlegend aktualisierten Begutachtungsanleitung erhalten Gutachterinnen und Gutachter klare Leitplanken für eine fachlich fundierte und einheitliche Bewertung. Durch die Anleitung und den ergänzenden Arztfragebogen werden die Grundlagen und Erwägungen der Begutachtung für Leistungserbringende und Versicherte transparent und nachvollziehbar.

Allen Personen, Organisationen und weiteren Akteuren, die sich an der Erarbeitung der Richtlinie beteiligt und wertvolle Anregungen eingebracht haben, gilt unser herzlicher Dank. Ein besonderer Dank richtet sich an die Facharbeitsgruppe, die mit ihrer hohen Expertise maßgeblich zum Entstehungsprozess der Richtlinie beigetragen hat.

Essen im März 2026



Dr. Stefan Gronemeyer
Vorstandsvorsitzender



Carola Engler
stellv. Vorstandsvorsitzende

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Glossar	9
1 Einleitung/Präambel	11
2 Rechtliche und sozialmedizinische Grundlagen	13
2.1 Rechtliche Grundlagen der Versorgung mit Arzneimitteln	13
2.1.1 Festbetragsgruppenbildung durch den G-BA.....	13
2.1.2 Festbetragsfestsetzung durch den GKV-Spitzenverband	15
2.1.3 Keine Verordnung von Festbetragsarzneimitteln auf Privatrezept.....	16
2.1.4 Abgabe von Arzneimittelmustern	17
2.1.5 Rechtsprechung zum atypischen Einzelfall	17
2.1.5.1 BSG-Urteil vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R, zu Atorvastatin zum atypischen Einzelfall	18
2.1.5.2 Nichtannahme-Beschluss des BSG vom 10.09.2019, Az.: B 1 KR 65/18 B, zu Escitalopram	20
2.2 Sozialmedizinische Aspekte zum Begutachtungsanlass	20
2.2.1 Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen	20
2.2.2 Generische Arzneimittel und Biosimilars	22
2.2.3 Informationsbeschaffung	24
2.2.3.1 Recherche nach Festbetragsarzneimitteln	24
2.2.3.2 Recherche nach Hilfsstoff-Alternativen	26

2.2.3.3	Recherche nach patientenrelevanten Nutzenparametern	27
2.3	Kriterien und Maßstäbe zur Begutachtung	30
2.3.1	Arbeits- und Bewertungsschritte	31
3	Organisation der Zusammenarbeit Krankenkasse/Medizinischer Dienst	53
3.1	Fallauswahl durch die Krankenkasse	53
3.2	Sozialmedizinische Fallsteuerung (SFS) zwischen Krankenkasse und Medizinischem Dienst	53
3.3	Fristen	53
4	Gutachten.....	54
4.1	Gutachten nach Aktenlage	54
4.2	Gutachten durch persönliche Befunderhebung	54
4.3	Vorgehen bei Widersprüchen.....	54
5	Ergebnismitteilung.....	55
6	Qualitätssicherung.....	56
7	Inkrafttreten.....	57
8	Quellen.....	58
8.1	Rechtsprechung	58
8.2	Literatur	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Internetseite des BfArM zu Arzneimittel-Festbeträgen.....	25
Abbildung 2: Internetseite des GKV-Spitzenverbands mit Übersichten zu Festbetragsarzneimitteln.....	26
Abbildung 3: Suchergebnis einer Recherche in PharmNet.Bund	27
Abbildung 4: Raster der Begutachtung.....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele für ungeeignete Surrogatendpunkte bei der Bewertung von Arzneimitteln.....	28
Tabelle 2: WHO-UMC-Kausalitätskategorien für unerwünschte Ereignisse und Laborwertanomalien.....	40
Tabelle 3: Kausalitätsbeurteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach AkdÄ.....	41

Abkürzungsverzeichnis

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	Bundesmantelvertrag Ärzte
BSG	Bundessozialgericht
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoietin, Synonym: Erythropoetin, Epoetin
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Anteil des an Glukose gebundenen Hämoglobins
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
Rev.	Revision
Rn.	Randnummer
SFS	Sozialmedizinische Fallsteuerung
SGA	Sozialmedizinisches Gutachten
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SGS	Sozialmedizinische Gutachtliche Stellungnahme
SmPC	Summary of Product Characteristics
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UMC	Uppsala Monitoring Centre
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 die/der Versicherte zur Übernahme der Aufzahlung (Mehrkosten) in Höhe der Differenz zwischen Apothekenverkaufspreis und Festbetrag verpflichtet. Bei der Verordnung eines aufzahlungspflichtigen Arzneimittels muss die Ärztin / der Arzt gemäß § 73 Absatz 5 Satz 3 SGB V hierauf hinweisen.	§ 31 Abs. 2 Satz 1 SGB V § 73 Absatz 5 Satz 3 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; allerdings jeweils nicht mehr als die Kosten des Mittels. Darüber hinaus können Krankenkassen im Rahmen von Rabattverträgen (Vereinbarungen nach § 130a Absatz 8	§ 61 SGB V § 31 Abs. 3 SGB V

	SGB V) Zuzahlungen ermäßigen oder aufheben, sofern sich keine ökonomischen Nachteile ergeben.	
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

1 Einleitung/Präambel

Die Festbetragsregelung trägt maßgeblich zur finanziellen Stabilität der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bei. Arzneimittelfestbeträge gelten für alle gesetzlich Versicherten und fördern den Wettbewerb um niedrige Preise, ohne die therapeutisch notwendige Arzneimittelauswahl einzuschränken. Der Festbetrag eines Arzneimittels ist der maximale Betrag, abzüglich der individuellen Zuzahlung, etwaigen gesetzlichen Abschläge nach §§ 130, 130a SGB V sowie des Großhandelsrabatts, 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 die Ärztin / 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.

Das Bundessozialgericht (BSG) 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 Einzelfall“ 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 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.

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 Absatz 7 Satz 4 SGB V), auf ihre Rechtmäßigkeit hin überprüft. Diese Klagen sind ausschließlich an das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg zu richten (§ 29 Absatz 4 Nummer 3 SGG).

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. Streitgegenstand ist in diesen Verfahren ein etwaiger Anspruch des Versicherten auf Vollversorgung, also eine zukünftige festbetragsfreie Arzneimittelversorgung als Naturalleistung und/oder die Erstattung der entstandenen Kosten für die Vergangenheit. Klagen sind an das örtlich zuständige Sozialgericht zu richten. In diesen Verfahren wird die Rechtmäßigkeit der Gruppenbildung des G-BA dementsprechend nicht inzident überprüft.

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 Richtlinie des G-BA 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 Absatz 1 Satz 1 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 (§ 27 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3 SGB V).

Dieser Anspruch ist jedoch durch § 31 Absatz 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 Absatz 2 SGB V erfüllt die Krankenkasse ihre Leistungspflicht mit dem Festbetrag. Überschreitet der Apothekenverkaufspreis den Festbetrag, muss die/die Versicherte die Differenz zwischen Apothekenverkaufspreis und Festbetrag (Mehrkosten bzw. Aufzahlung) selbst tragen. Bei der Verordnung eines Arzneimittels, dessen Apothekenverkaufspreis den Festbetrag übersteigt, muss die Ärztin / 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 Absatz 5 Satz 3 SGB V).

Diese Aufzahlungen sind zu unterscheiden von der zusätzlich zu entrichtenden gesetzlichen Zuzahlung nach § 31 Absatz 3 in Verbindung mit § 61 SGB V, von der Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nach § 31 Absatz 3 SGB V generell und chronisch Kranke ab der Belastungsgrenze nach § 62 SGB V befreit sind.

2.1.1 Festbetragsgruppenbildung durch den G-BA

Festbeträge werden in einem zweistufigen Verfahren festgelegt: Zunächst bestimmt der G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können und welche Vergleichsgrößen dabei zugrunde zu legen sind. Unterschieden werden drei Stufen von Festbetragsgruppen (§ 35 Absatz 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 oder die therapeutisch vergleichbare Wirkung 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. Die „Austauschbarkeit“ wird in § 129 Absatz 1a SGB V und Anlage VII AM-RL geregelt und ist für die Abgabe in der Apotheke relevant.

Für die Bildung von Festbetragsgruppen sind für den G-BA folgende Kriterien nach § 35 SGB V in Verbindung mit § 42 AM-RL 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.

Bei der Bildung von Festbetragsgruppen bleiben Arzneimittel mit altersgerechten Darreichungsformen und Wirkstärken für Kinder unberücksichtigt.

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 Absatz 1 Satz 6 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/>

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 Absatz 1b Satz 4 und 5 SGB V). Eine therapeutische Verbesserung liegt vor, wenn das Arzneimittel einen therapie relevanten 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 (§ 35 Absatz 1b Satz 1 SGB V). 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 Absatz 1 Satz 6 SGB V). Hieraus folgt bereits, dass nicht jeder irgendwie geartete Vorteil eines Arzneimittels oder Wirkstoffs einen Anspruch auf eine aufzahlungs freie Versorgung begründen kann.

Den Entscheidungen des G-BA zur Bildung von Festbetragsgruppen geht ein gesetzlich vorgeschriebenes Stellungnahmeverfahren voraus (§ 35 Absatz 2 SGB V). Hierbei erhalten Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis und der Berufsvertretungen der Apotheker sowie der pharmazeutische Unternehmer (pU) 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-aufgabenbereich/4/>

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.

In dem BSG-Urteil vom 03.05.2018 (Az.: B 3 KR 7/17 R) wird bestätigt, dass die Festbetragsgruppenbildung von Arzneimitteln mit denselben Wirkstoffen, also Gruppen der Stufe 1, allein wirkstoff- und nicht indikationsbezogen erfolgt. Dabei ist dem Aspekt unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind, Rechnung zu tragen. Im Weiteren kommt es bei Festbetragsgruppenbildungen der Stufe 1 nicht wie bei Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 2 und 3 darauf an, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinische notwendige Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen. Arzneimittelrechtliche Zulassungserweiterungen von bereits festbetrags geregelten wirkstoffgleichen Fertigarzneimitteln stellen nach diesem Urteil keinen Umstand dar, der zu einer Korrektur der abstrakt-generellen Zuordnung in die Festbetragsgruppe hätte führen müssen.

2.1.2 Festbetragsfestsetzung durch den GKV-Spitzenverband

Der GKV-Spitzenverband setzt für durch den G-BA gebildete Festbetragsgruppen einen Festbetrag fest. Gemäß § 35 Absatz 5 Satz 2 SGB V sollen Festbeträge einen wirksamen Preiswettbewerb auslösen und sich dazu an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten ausrichten. Darüber hinaus ist gesetzlich festgelegt, dass zum Berechnungstichtag des Festbetrags mindestens 20 % der Verordnungen und mindestens 20 % der Packungen zum Festbetrag verfügbar sein müssen (§ 35 Absatz 5 Satz 5 SGB

V). Die nach § 35 Absatz 8 SGB V vom GKV-Spitzenverband regelmäßig zu erstellende Übersicht über sämtliche im Markt befindliche Festbetragsarzneimittel steht auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Verfügung und wird dort 14-täglich aktualisiert:

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

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.jsp

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

https://www.gkv-spitzenverband.de/service/befreiungsliste_arzneimittel/befreiungsliste_arzneimittel.jsp

2.1.3 Keine Verordnung von Festbetragsarzneimitteln auf Privatrezept

Gelegentlich erhalten Krankenkassen von Antragstellenden 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 (vgl. Nr. 2.16. der Vereinbarung über Vordrucke für die vertragsärztliche Versorgung) oder bei elektronischer Arzneimittelverordnung der Vordruck e16a (vgl. Nr. 4.16A der Vereinbarung über die Verwendung digitaler Vordrucke in der vertragsärztlichen Versorgung; Vordruck-Vereinbarung digitale Vordrucke) zu verwenden. Die Vordruckvereinbarung bzw. Vordruck-Vereinbarung digitale Vordrucke sind als Teil des Bundesmantelvertrags – Ärzte (§ 1 Absatz 3 BMV-Ä, Stand: 01.04.2024) verbindlich. Bei der Verordnung von Arzneimitteln muss die Vertragsärztin / 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 eine Versicherte / ein Versicherter für ein verordnetes Arzneimittel Kostenerstattung in Anspruch nehmen will (§ 25a Absatz 2 und 5 BMV-Ä). In diesem Fall ist anstelle der Angabe des Namens der Krankenkasse der Vermerk „Kostenerstattung“ anzubringen.

Ein Privatrezept ist gemäß § 25a Absatz 6 BMV-Ä zu verwenden, wenn eine in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherte Person 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 Patientin / der Patient die Verordnung als Privatbehandlung wünscht (vgl. § 25a Absatz 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 bei Antragstellung 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 oder Vordruck e16a verordnet wurden, sondern stattdessen von der Ärztin / vom Arzt ein Arzneimittelmuster ausgehändigt wurde. Arzneimittelmuster sind nicht zur Dauertherapie geeignet. Die Abgabe von Arzneimittelmustern ist in § 47 Arzneimittelgesetz (AMG) „Vertriebsweg“ geregelt:

„(3) ¹Pharmazeutische 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.*

²Pharmazeutische Unternehmer dürfen Muster eines Fertigarzneimittels an Ausbildungsstätten für die humanmedizinischen Heilberufe nur in einem dem Zweck der Ausbildung angemessenen Umfang abgeben oder abgeben lassen. ³Muster 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) ¹Pharmazeutische 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. ²Mit den Mustern ist die Fachinformation, soweit diese nach § 11a vorgeschrieben ist, zu übersenden. ³Das Muster dient insbesondere der Information des Arztes über den Gegenstand des Arzneimittels. ⁴Über 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 den Verfasser)*

2.1.5 Rechtsprechung zum atypischen Einzelfall

Das BSG hat mit Urteilen vom 01.03.2011 (Az.: B 1 KR 7/10 R, Az.: B 1 KR 13/10 R, Az.: B 1 KR 10/10 R) über die Festbetragsfestsetzung für das cholesterinsenkende Arzneimittel Sortis® (Wirkstoff Atorvastatin) 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 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 SGB V). Dem BSG zufolge sind sowohl die Festbetragsgruppenbildung einschließlich der Ermittlung der Vergleichsgrößen durch den G-BA 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 G-BA sowie des GKV-Spitzenverbandes höchstrichterlich bestätigt.

2.1.5.1 BSG-Urteil vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R, zu Atorvastatin 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). Die Klägerin dieses Verfahrens, die unter einer Hyperlipidämie litt, begehrte die aufzahlungsfreie Versorgung mit dem Arzneimittel Sortis®, 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, 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 Einzelfall 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 einer/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.

Kausaler Zusammenhang zwischen Nebenwirkung und Festbetragsarzneimittel – Theorie der wesentlichen Bedingung

Ist der objektive 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 zur Feststellung von Kausalitäten der Theorie der wesentlichen Bedingung.

Das BSG fordert für den Kausalzusammenhang zwischen Arzneimittelanwendung und unerwünschter Wirkung nicht nur eine hinreichende, sondern eine überwiegende Wahrscheinlichkeit.

Erforderlich ist, dass die hinzugetretene oder verschlimmerte Krankheit mit überwiegender 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. 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 der/des Versicherten, die als (Mit-)Ursache der objektivierten 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 pU 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 die Vertragsärztin / der Vertragsarzt die bei der oder dem Versicherten im Rahmen der Behandlung mit dem Festbetragsarzneimittel aufgetretenen, objektiv festgestellten behandlungsbedürftigen Krankheitserscheinungen zumindest als vermutete Nebenwirkungen gemeldet hat (vgl. BSG vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 20ff).

Therapiealternativen müssen getestet werden

Darüber hinaus muss eine versicherte Person 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 die Ärztin / der Arzt unter Beachtung der allgemein anerkannten Regeln der ärztlichen Kunst der/dem Versicherten die in Betracht kommenden, zum Festbetrag erhältlichen und nach ihrer Wirkungsweise therapeutisch geeigneten Arzneimittel verordnet und die/der Versicherte die verordneten Arzneimittel über einen therapeutisch relevanten Zeitraum hinweg auch tatsächlich in vorgeschriebener Weise anwendet (vgl. 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. BSG vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 26).

2.1.5.2 Nichtannahme-Beschluss des BSG vom 10.09.2019, Az.: B 1 KR 65/18 B, zu Escitalopram

Im Nichtannahme-Beschluss des BSG vom 10.09.2019 (Az.: B 1 KR 65/18 B) wird die obige Rechtsprechung bestätigt. In dem Beschluss wird als redaktioneller Leitsatz aufgeführt:

„Der Anspruch eines Versicherten auf eigenanteilsfreie Versorgung mit einem nur oberhalb des Festbetrags erhältlichen Festbetragsarzneimittels hängt 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.“

2.2 Sozialmedizinische Aspekte zum Begutachtungsanlass

2.2.1 Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen

Das BSG hat in seinem Urteil vom 03.07.2012 (Az.: B 1 KR 22/11 R) zu Atorvastatin 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). 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.

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

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind gemäß § 4 Absatz 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 infrage 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.“ [5]

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, können aber zum Beispiel in der europäischen Datenbank für gemeldete Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen EudraVigilance (<https://www.adrreports.eu/de/index.html>) recherchiert werden. EudraVigilance ist das System zur Erfassung und Analyse von Berichten über vermutete Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) zugelassen sind oder in klinischen Studien geprüft werden. Es wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Auftrag des Arzneimittel-Regulierungsnetzwerks der Europäischen Union (EU) betrieben. Für zentral zugelassene Arzneimittel ist der Zugriff sowohl über den Medikamentennamen als auch den Wirkstoffnamen möglich. Bei nicht zentral zugelassenen Arzneimitteln erfolgt der Zugriff ausschließlich über den Wirkstoffnamen.

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.

Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

Nach § 6 der (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung des 128. Deutschen Ärztetages vom 9. Mai 2024 in Mainz sind Ärztinnen und 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 führt in dem Leitfaden „Nebenwirkungen melden - ein Leitfaden für Ärzte“ (Stand November 2025) ausdrücklich auf, dass grundsätzlich der Verdacht für eine Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ausreicht [1].

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

- Nebenwirkungen, die nicht in der Produktinformation aufgeführt sind oder die in ihrer Schwere oder Häufigkeit die Angaben der Produktinformation übertreffen
- schwerwiegende Nebenwirkungen
- Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die weniger als fünf Jahre auf dem Markt sind.

Dabei sollten auf jeden Fall gemeldet werden:

- schwerwiegende Nebenwirkungen, die nicht in der Produktinformation aufgeführt sind.
Bei Hinweisen auf solche Reaktionen kann ein dringender Handlungsbedarf im Sinne der Wahrung der Patientensicherheit bestehen.

Zur Meldung von Nebenwirkungen von Impfstoffen, Blutprodukten und Plasmaproteinpräparaten wird auf gesetzliche Vorgaben, die sich aus dem Infektionsschutzgesetz bzw. dem Transfusionsgesetz herleiten, verwiesen.

„Schwerwiegende Nebenwirkung“ ist nach dem Leitfaden wie folgt definiert:

„Eine Nebenwirkung ist schwerwiegend, wenn sie...

- *tödlich oder lebensbedrohend ist,*
- *zu einer stationären Behandlung führt oder eine stationäre Behandlung verlängert,*
- *zu einer erheblichen oder dauerhaften Behinderung führt,*
- *zu einer kongenitalen Anomalie führt,*
- *aus anderen Gründen medizinisch bedeutsam ist.*

Der letzte Punkt kann z. B. zutreffen, wenn eine medizinische Intervention notwendig war, um eines der anderen genannten Kriterien zu verhindern.“

2.2.2 Generische Arzneimittel und Biosimilars

Arzneimittel, die in einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 zusammengefasst werden, sind wirkstoffgleich. Als Generikum bezeichnet man ein Arzneimittel, dessen Zulassung unter Bezugnahme auf die Unterlagen der Ergebnisse der klinischen und vorklinischen Versuche eines zugelassenen wirkstoffgleichen Arzneimittels (so genanntes Referenzarzneimittel) erteilt wurde. Ein Generikum hat die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung mindestens der arzneilich wirksamen Bestandteile und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel. Vom Antragsteller ist anhand geeigneter Bioäquivalenzstudien der Beleg zu erbringen, dass das Generikum mit dem Referenzarzneimittel bioäquivalent ist. Bioäquivalenz liegt vor, wenn der Wirkstoff in vergleichbarer Geschwindigkeit und vergleichbarem Ausmaß in Bezug auf das Referenzarzneimittel im Körper verfügbar ist und somit eine vergleichbare Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hat. Mit dem Antrag auf Zulassung sind vom Antragsteller, neben den Unterlagen zur Bioäquivalenz auch Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität vorzulegen.

Generische Arzneimittel bedürfen der Zulassung (§ 24b AMG). Ein Generikum beansprucht im Allgemeinen mindestens eine Indikation bzw. Anwendungsgebiet des Referenzarzneimittels. Ein Zulassungsantrag für ein Generikum nimmt immer Bezug auf die Zulassung eines Referenzarzneimittels. Ein generischer Zulassungsantrag kann frühestens acht Jahre nach Erstzulassung des Referenzarzneimittels gestellt werden, da erst ab diesem Zeitpunkt die Unterlagen für generische Anträge verwendet werden dürfen. Das Arzneimittel darf aber erst nach zehn Jahren oder bei entsprechenden Voraussetzungen nach elf Jahren vermarktet werden. Auf die Unterlagen zu Ergebnissen der vorklinischen und klinischen Versuche eines Referenzarzneimittels kann ohne Zustimmung des Vorantragstellers Bezug

genommen werden, wenn das Referenzarzneimittel seit mindestens acht Jahren in einem Mitgliedstaat der europäischen Union oder im Europäischen Wirtschaftsraum zugelassen ist oder vor mindestens acht Jahren zugelassen wurde (§ 24 b AMG und Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG). Somit besteht ein Unterlagenverwertungsschutz von acht Jahren. Mit dieser Regelung kann ein Zulassungsantrag für ein Generikum schon vor Ablauf des Vermarktungsschutzes bei der Zulassungsbehörde gestellt werden. Der Vermarktungsschutz beträgt im Allgemeinen zehn Jahre; er kann aber auch auf elf Jahre verlängert werden, wenn der Inhaber des Referenzarzneimittels innerhalb von acht Jahren die Zulassung mindestens eines neuen Anwendungsgebietes mit bedeutendem klinischen Nutzen erwirkt hat.

Bei Hybridarzneimitteln handelt es sich um Arzneimittel, deren Zulassung zum Teil von den Ergebnissen der Prüfungen des Referenzarzneimittels und zum Teil von neuen Daten aus klinischen Versuchen abhängt. Dies ist der Fall, wenn ein Hersteller ein Generikum entwickelt, das auf einem Referenzarzneimittel basiert, aber eine andere Stärke, einen anderen Verabreichungsweg oder eine etwas andere Indikation als das Referenzarzneimittel aufweist.

Unter den Voraussetzungen des § 24b Absatz 5 AMG können nach Ablauf der Schutzrechte für ein biologisches Arzneimittel andere pharmazeutische Unternehmer die Zulassung von Biosimilars beantragen. Diese sind nicht völlig identisch mit dem Originalwirkstoff, da es zu natürlichen Abweichungen kommen kann, aber auch zu minimalen Veränderungen bei den Herstellungsparametern. Biosimilars unterliegen dadurch auch einem aufwendigeren Zulassungsverfahren als Generika.

Bei allen Biosimilars kann auf Grundlage der Prüfung von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit durch die Zulassungsbehörde grundsätzlich von einer therapeutischen Vergleichbarkeit ausgegangen werden.

Schlechtere Wirksamkeit?

Generika enthalten denselben Wirkstoff wie bereits zugelassene Medikamente, und ihre Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit ist durch die Zulassung bestätigt. Zur Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Generika zu Originalpräparaten gibt es mehrere Studien. Beispielsweise fand eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von Generika und Originalpräparaten bei kardiovaskulären Erkrankungen keinen Hinweis auf eine überlegene Wirksamkeit der Originalpräparate [21].

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 [3]. 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 pU und Hersteller unterschieden. Der pU ist nach § 4 Absatz 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 Absatz 14 AMG). Der Hersteller bedarf grundsätzlich 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.

In den Zulassungsdaten wird ausgewiesen, welcher Hersteller die Endfreigabe durchgeführt hat. Das vom BfArM bereitgestellte Arzneimittelinformationssystem (AMIce) bietet in seinem öffentlichen Teil Auskunft zu den Zulassungsdaten an (siehe 2.2.3.2) [4]. Bei den in Europa zentral zugelassenen Arzneimitteln findet sich im European Public Assessment Report (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.

Auch für Biosimilars kann grundsätzlich von einer therapeutischen Vergleichbarkeit zum Originalpräparat ausgegangen werden.

2.2.3 Informationsbeschaffung

2.2.3.1 Recherche nach Festbetragsarzneimitteln

a) Suche nach Fertigarzneimitteln mit Preisangaben

Das BfArM stellt dem gesetzlichen Auftrag des § 35 Absatz 8 SGB V folgend im Internet eine vom GKV-Spitzenverband aufbereitete, alphabetisch nach Festbetragsgruppe und Wirkstoff sortierte Übersicht bereit, die u. a. folgende Angaben enthält:

- Arzneimittelname
- Pharmazentralnummer (PZN)
- Apothekenverkaufspreis
- Festbetrag
- Differenz (Aufzahlung)
- Name der Festbetragsgruppe

Diese Übersicht wird 14-täglich seitens des GKV-Spitzenverbands aktualisiert.

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“ ([https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbeträge-und-Zuzahlungen/Festbeträge/ node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbeträge-und-Zuzahlungen/Festbeträge/node.html)) bereit:



Abbildung 1: Internetseite des BfArM zu Arzneimittel-Festbeträgen

b) Nach Festbetragsgruppen alphabetisch sortierte Liste mit Wirkstoffen

Der GKV-SV stellt im Internet quartalsweise ein nach Festbetragsgruppen sortierte Übersicht (Bechlussübersicht je Festbetragsgruppe) 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 und eignet sich insbesondere, um sich einen schnellen Überblick zu verschaffen, welche Wirkstoffe zu einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 und 3 gehören (darüber hinaus finden Sie eine alphabetisch nach den Festbetragsgruppen sortierte Übersicht zu den Festbetragslinien (eben-

falls als PDF-Download verfügbar), die unter anderem Angaben zu den Festbeträgen und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen für alle bekannten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen einer Festbetragsgruppe enthalten).

https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge/weitere_uebersichten/weitere_uebersichten.jsp

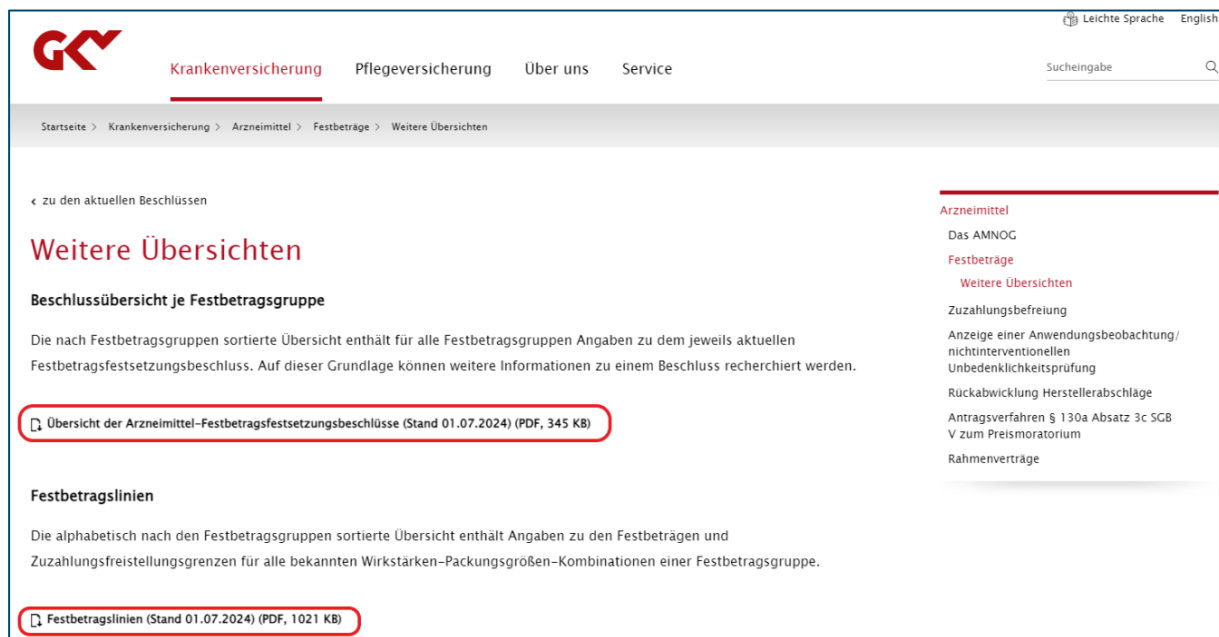


Abbildung 2: Internetseite des GKV-Spitzenverbands mit Übersichten zu Festbetragsarzneimitteln

Neben den Festbetragsinformationen des BfArM und des GKV-Spitzenverbandes bieten kommerzielle Unternehmen kostenpflichtige Softwareprogramme an.

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 (<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Medizinischer-Dienst/node.html>) als auch über PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) verfügbar.

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 PharmNet.Bund search interface. On the left is a sidebar with the logo of the Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte and buttons for 'Suche', 'Modulauswahl', 'Nutzereinstellungen', and 'Abmelden'. The main area has a search bar with 'Suche' and 'Suchergebnis' tabs. Below the search bar, the search criteria are displayed: 'Suchformulierung: (Stoffname="Propranololhydrochlorid"? nicht Stoffname="Laktose"?) und Humanarzneimittel und Verkehrsfähige Arzneimittel'. The results show a 'Trefferzahl im Modul Arzneimittel' of 26. A table lists the results with columns 'Kürzel', 'Name', 'Info', and 'Treffer'. The first entry is 'PNAMPUB AMIce Arzneimittel Öffentliche Sicht' with a link to 'öffnen' and a count of 26. Below the table, it says 'Gefundene Dokumente: 26'.

Kürzel	Name	Info	Treffer
PNAMPUB	AMIce Arzneimittel Öffentliche Sicht	öffnen	26

Abbildung 3: Suchergebnis einer Recherche in PharmNet.Bund

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 aufzahlungs-freie 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 Absatz 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, Lungenfunktions-änderungen) 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.

„Surrogatendpunkte werden in der medizinischen Forschung häufig als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte verwendet, meist um Aussagen zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen früher und einfacher zu erhalten. Die meisten Surrogatendpunkte sind jedoch in dieser Hinsicht nicht verlässlich und können bei der Nutzenbewertung irreführend sein.“ [16]

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 des Effektes in Situationen ermöglicht, in denen eine direkte Messung des klinischen Effektes nicht machbar oder praktikabel ist.ⁱ 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.“ⁱⁱ

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.“ⁱⁱⁱ

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

Tabelle 1: Beispiele für ungeeignete Surrogatendpunkte bei der Bewertung von Arzneimitteln

(entnommen aus [22: S. 17-18])

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

Kondition	Intervention	Surrogatergebnis (+/-)*	Klinisch relevanter Endpunkt Ergebnis
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	Zidovudin 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unterbreitet [17].

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“ [15: S. 98]
- die Zunahme des FEV1 bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [11: S. 75].

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 [12: S. 124].

Einige wenige Surrogatendpunkte sind als ausreichend valide akzeptiert, um in Nutzenbewertungen berücksichtigt zu werden. Dies sind insbesondere die Folgenden:

- **HbA1c-Wert beim Diabetes mellitus Typ 1:** Das IQWiG akzeptiert den HbA1c-Wert beim Diabetes mellitus Typ 1 als valides Surrogat für das Risiko, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden. Dabei sieht das IQWiG eine Interpretation des HbA1c-Werts beim Diabetes mellitus Typ 1 unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien als sinnvoll an [18: S. 87 und S. 8].
- **Viruslast (virologisches Ansprechen) sowie CD4-Zellzahl bei HIV-Infektion:** Das IQWiG und der G-BA akzeptieren den Endpunkt virologisches Ansprechen sowie auch den Endpunkt CD4-Zellzahl als ausreichend valide, um als Surrogat für den patientenrelevanten kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ in der Nutzenbewertung herangezogen zu werden [13: S. 60-61, S. 6, S. 26 und 19: S. 9]. Dieses steht im Widerspruch zu den Aussagen von Mangiapane 2009 [22].
- **Dauerhaftes virologisches Ansprechen bei chronischer Hepatitis C:** Das IQWiG akzeptiert den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen bei chronischer Hepatitis C als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, um in Nutzenbewertungen herangezogen zu werden [20: z. B. S. 8, S. 10, S. 32]. Der G-BA bewertet entsprechend das dauerhafte virologische Ansprechen bei chronischer Hepatitis C als patientenrelevant [14: z. B. S. 4, S. 35, S. 55].

Die Beschlussdokumentationen sind auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de im Bereich „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 Anlage XII für diese Indikation gesucht werden.

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,

[...]

eine gutachtliche Stellungnahme des Medizinischen Dienstes einzuholen.“

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 BSG 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.

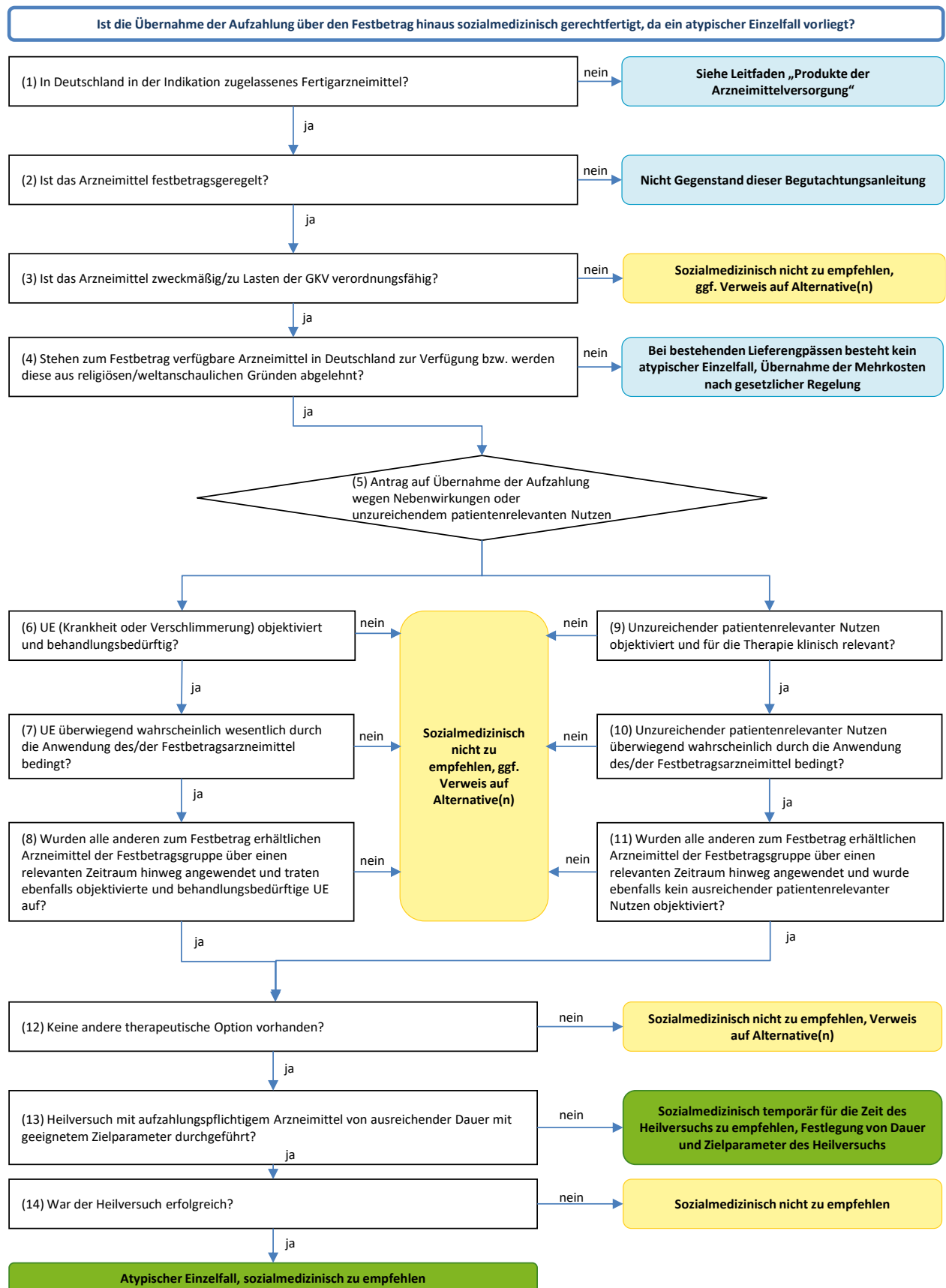


Abbildung 4: Raster der Begutachtung

Erläuterungen zu den Arbeits- und Bewertungsschritten

Für die sozialmedizinische Begutachtung im Einzelfall im Rahmen der Arzneimittelversorgung bei Antrag auf ein aufzahlungspflichtiges Arzneimittel wurde der oben stehende Algorithmus erarbeitet.

Wird bei einem der dargelegten Begutachtungsschritte die Frage verneint und resultiert hieraus, dass die sozialmedizinischen Voraussetzungen nicht erfüllt sind, können alle weiteren Begutachtungsschritte entfallen. 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 Absatz 3 AMG verfügbar sind, folgt den Regeln des Begutachtungsleitfadens zu einzelimportierten Arzneimitteln. Bei einem Import nach § 73 Absatz 1 AMG werden zunächst auch die Kriterien zum § 73 Absatz 1 AMG nach dem Begutachtungsleitfaden zu einzelimportierten Arzneimitteln geprüft. Wenn diese Bedingungen erfüllt sind, schließt sich eine Begutachtung nach der vorliegenden Begutachtungsanleitung an.

Außerdem muss geklärt werden, ob die Anwendung im Rahmen der Zulassung erfolgt.

Die europäische Zulassungsbehörde definiert den Off-Label-Use als Einsatz in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet oder in einer nicht von der Zulassung umfassten Altersgruppe, Dosierung oder Applikationsform.^{iv}

Ein Off-Label-Use umfasst damit jede Anwendung eines Arzneimittels, die nicht durch die Zulassung abgedeckt ist und daher nicht mit der Fachinformation übereinstimmt. Dies kann zum Beispiel die Anwendung in einem anderen Anwendungsgebiet, die Nutzung einer anderen Dosis, Häufigkeit, Anwendungsdauer oder einer anderen Applikationsform oder die Anwendung bei einer anderen Patientengruppe sein, zum Beispiel Kinder anstelle von Erwachsenen.^v

Nach § 32 AM-RL liegt eine zulassungsüberschreitende Anwendung im Sinne des § 35c Absatz 2 SGB V (Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln) vor, wenn das Arzneimittel in Indikationen oder Indikationsbereichen angewendet wird, für die es nach dem AMG nicht zugelassen ist. Zulassungsüberschreitend ist auch jede Anwendung, die eine Änderung der Zulassung begründet.

Damit ist die Fachinformation die Grundlage, um die Frage nach einem Off-Label-Use zu beantworten. Die Fachinformation kann auf folgenden Wegen gefunden werden:

- FachInfo-Service: <https://www.fachinfo.de/>
- AMIce-Datenbank: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Medizinischer-Dienst/_node.html
- PharmNet: https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Home/_node.html

Fachinformationen von über die Europäische Kommission zugelassenen Arzneimitteln finden sich auch bei der EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>). Sie sind dort in den verschiedenen europäischen Sprachen abrufbar. Der englische Begriff für die Fachinformation ist „Summary of Product Characteristics“ (SmPC) oder auf Deutsch „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“.

Nach § 11a Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 AMG ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, unter anderem Ärztinnen/Ärzten und Apothekerinnen/Apothekern die Fachinformation für Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.

Nähere Ausführungen zum Vorliegen eines zulassungsüberschreitenden Einsatzes eines Arzneimittels sind in dem Begutachtungsleitfaden „Hinweisen zur Begutachtung Off-Label-Use“ hinterlegt.

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

Im Gutachten erfolgt bei einem zulassungsüberschreitenden Einsatz des Arzneimittels oder einem Import nach § 73 Absatz 3 AMG 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. Diese Begutachtung nach den Kriterien des Off-Label-Use oder des § 73 Absatz 3 AMG wird jedoch nur bei entsprechender Fragestellung der Krankenkasse durchgeführt.

Legende zu (2): Ist das Arzneimittel festbetragsregelt?

Bei jeder Anfrage einer Krankenkasse ist zu prüfen, ob es sich um ein Arzneimittel handelt, das unter die Festbetragsregelung fällt und ob dieses Arzneimittel tatsächlich nur aufzahlungspflichtig gegenüber dem festgesetzten Festbetrag zur Verfügung steht.

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.

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.

Legende zu (3): Ist das Arzneimittel zweckmäßig?

Anhand des vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin mitgeteilten Therapieziels ist zu prüfen, ob das verordnete, indikationsgerecht eingesetzte Arzneimittel zweckmäßig ist. Dazu ist zu klären, ob Gegenanzeigen (Angaben zu 4.3 in der Fachinformation) bestehen.

Es ist zu prüfen, ob die Diagnose ausreichend medizinisch gesichert ist bzw. ob zumutbare und angemessene diagnostische Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Sind die diagnostischen Möglichkeiten nicht ausgeschöpft und ist die Diagnose nicht eindeutig gesichert, kann die Leistung aus sozialmedizinischer Sicht nicht empfohlen werden. Eine weitere Diagnostik ist notwendig.

Die beantragte Therapie muss die allgemeinen Voraussetzungen für die Leistungspflicht für Arzneimittel in der GKV erfüllen. Die Regelungen der §§ 31 und 34 SGB V sowie die Richtlinien des G-BA (zum Beispiel Arzneimittel-, Schutzimpfungs-, ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie) gelten entsprechend.

Ausschlussstatbestände und Einschränkungen für verschreibungspflichtige Arzneimittel:

- Lifestyle (§ 34 Absatz 1 Satz 7 und 8 SGB V und § 14 AM-RL, Anlage II)
- Negativliste (§ 34 Absatz 3 SGB V, § 15 AM-RL)
- § 34 Absatz 1 Satz 6 SGB V und § 13 AM-RL für Versicherte ≥ 18 Jahre (zum Beispiel Bagatellarzneimittel)
- § 16 AM-RL, Anlage III nach § 92 Absatz 1 Satz 1 SGB V (Nach § 31 Absatz 1 Satz 4 SGB V kann der Vertragsarzt Arzneimittel, die aufgrund der AM-RL von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen.)
- Nicht therapiegerechte und nicht wirtschaftliche Packungsgrößen (§ 31 Absatz 4 Satz 2 SGB V, § 9 AM-RL)

Liegen solche vor, ist das Arzneimittel nicht zu Lasten der GKV ordnungsfähig und der Antrag kann nicht befürwortet werden.

Legende zu (4): Stehen zum Festbetrag verfügbare Arzneimittel in Deutschland zur Verfügung bzw. werden diese nicht aus religiösen/weltanschaulichen Gründen abgelehnt?

Es ist zu prüfen, welche Arzneimittel konkret zum Festbetrag oder unter dem Festbetrag in der Festbetragsliste gelistet sind. Zur Recherche nach Festbetragsarzneimitteln auf den Internetseiten des BfArM vgl. 2.2.3.1.

Bei Festbetragsgruppen der Stufe 1, die nur Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen umfassen, ist zu prüfen, welche Arzneimittel aufzahlungsfrei verfügbar sind. Nähere Informationen zu den Zulassungen und damit zu Parallelimporten und Parallelvertrieben sind dem Begutachtungsleitfaden „Einzelimportierte Arzneimittel nach § 73 Arzneimittelgesetz“ zu entnehmen. Bei Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3, die Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen umfassen, geht es insbesondere darum, welche Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen aufzahlungsfrei verfügbar sind.

Mögliche Arzneimittelalternativen sind daraufhin zu prüfen, ob sie für die zu behandelnde (Grund-)Erkrankung der/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.

Zu prüfen ist, ob die vorgenannten Arzneimittel derzeit tatsächlich in Deutschland zur Verfügung stehen. Es kann diesbezüglich in der Liste vom BfArM auf der Website PharmNet.Bund (<https://anwendungen.pharmnet-1.bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml>) bzw. bei zentral zugelassenen Arzneimitteln bei der EMA (https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_shortage&f%5B1%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B2%5D=shortage_status%3Aongoing) nach Lieferengpässen recherchiert werden. Hierbei ist ggf. auch auf Wirkstoffebene und nicht nur Arzneimittelnamenebene zu suchen. Vorliegende Lieferengpässe sind entsprechend zu prüfen.

Bestehende Lieferengpässe bzw. Versorgungsmängel begründen keinen atypischen Einzelfall. Hat die Krankenkasse einen Rabattvertrag abgeschlossen, kommt sie bei Nichtverfügbarkeit eines aufzahlungsfreien Austauschpräparates für anfallende Mehrkosten auf.

Der Wille der/des Versicherten, eine bestimmte Therapie nicht in Anspruch zu nehmen, reicht nicht aus, dass diese Standardtherapie nicht infrage kommt. Im BSG-Urteil vom 04.04.2006 (Az.: B 1 KR 12/05 R) zur Brachytherapie heißt es:

„Darüber hinaus existierte für die Behandlung dieses Leidens mit der Prostatektomie eine (vom Kläger nicht gewünschte) medizinische Standardtherapie, von der - wie die weiteren Ermittlungen im Verfahren ergeben haben - selbst bis heute nicht hinreichend klar ist, dass sie der begehrten Therapie unterlegen ist.“

Entsprechend dem BSG-Urteil vom 02.11.2007 (Az.: B 1 KR 11/07 R) zu Bluttransfusionen begründet die durch das Grundgesetz gewährleistete Freiheit des Glaubens, des Gewissens und die Freiheit des religiösen und weltanschaulichen Bekenntnisses keine krankenversicherungsrechtlichen Leistungsansprüche. Allein aus diesen Gründen können keine Therapiealternativen als nicht einsetzbar abgelehnt werden. Nichts Anderes kann entsprechend nach Auffassung des Medizinischen Dienstes für ernährungsbedingte Einstellungen beim Zusatz von Tierprodukten als Hilfsstoffe in Arzneimittel gelten. Diese Haltung wird durch den G-BA-Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage I: Nr. 36 – Pankreasenzyme gestützt. In beiden vorgenannten Fällen liegt damit kein atypischer Einzelfall im Sinne der gefestigten BSG-Rechtsprechung vor.

Für die Mitwirkungspflichten von Versicherten nach den § 63 ff. SGB I beim Einsatz von Alternativen gilt, dass eine Mitwirkung per se schon ausscheidet, wenn diese nicht zugemutet werden kann. Bei Arzneimitteln ist dieses auf jeden Fall gegeben, wenn eine Gegenanzeige nach Abschnitt 4.3 der Fachinformation besteht. Arzneimittel unter oder zum Festbetrag, die durch den § 65 Absatz 1 SGB I generell ausscheiden, können nicht benannt werden.

Legende zu (5): Antrag auf Übernahme der Aufzahlung wegen Nebenwirkungen oder unzureichendem patientenrelevanten Nutzen

Wird eine aufzahlungsfreie Versorgung mit Nebenwirkungen begründet, erfolgt die weitere Begutachtung entsprechend den Schritten 6 bis 8 des Rasters.

Sofern zur Begründung auf einen unzureichenden patientenrelevanten Nutzen verwiesen wird, sind die Raster-Schritte 9 bis 11 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 (6): 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 einer/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 einer/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. Eine begründete Einschätzung der Vertragsärztin / des Vertragsarztes ohne weitere Belege ist auf Plausibilität anhand der üblichen allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätze zu prüfen. Die Erwartung einer Nebenwirkung, weil sie in der Fachinformation genannt ist, ist keine bewiesene Tatsache. Nebenwirkungen, die in der Fachinformation aufgeführt sind, sind Symptome, die im Einzelfall möglicherweise auftreten können. Zum Beispiel ereignen sich häufige Nebenwirkungen mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 10 %. Auch das Absetzen des Arzneimittels stellt eine Intervention dar, wäre aber beispielsweise über eine vorherige Verordnung über das Medikationskonto der Krankenkasse zu plausibilisieren. Unerwartete Nebenwirkungen sind nicht plausibel, wenn nicht über die Ver-

tragsärztin / den Vertragsarzt in diesem individuellen Einzelfall ein Beleg für den Zusammenhang zwischen Nebenwirkung und Arzneimittel angeführt werden kann. Unerwartete Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation des Arzneimittels abweichen (§ 4 Absatz 13 Satz 1, 3 AMG, Art. 1 Nr. 11, 13 EU-Richtlinie 2001/83/EG [25]).

Krankheiten, deren Objektivierbarkeit erschwert ist, beispielsweise solche mit Schmerzsymptomen wie Migräne, können anhand von 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.

Es ist zu beschreiben, ob die zusätzliche Krankheit oder eine Verschlimmerung einer bereits vorliegenden Krankheit zur Behandlungsbedürftigkeit geführt haben. Die Art der Behandlung ist von dem behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin darzulegen. Gemäß § 27 SGB V umfasst die Krankenbehandlung u. a.

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

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

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

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

Legende zu (7): UE überwiegend 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.

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 der/des Versicherten, die als (Mit-)Ursache in Betracht kommen, umfassend abzuklären. Dazu zählen neben Ernährungs-, Bewegungs- oder Rauchgewohnheiten beispielsweise auch Komorbiditäten und Komedikationen. Bei Ausführungen im Gutachten dazu sind die Datenschutzvorgaben besonders zu beachten.

Unter medizinischen Gesichtspunkten sind verschiedene Aspekte zu prüfen:

- Zeitlicher Zusammenhang zwischen Anwendung des Arzneimittels und Auftreten der 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
- Art und Häufigkeit der UE

So gibt es Krankheiten und Symptome, die typischerweise mit der Einnahme eines Arzneimittels selbst oder anderen Vertretern seiner Klasse verknüpft sind, wie zum Beispiel Sehnenentzündungen und -rupturen bei Gabe von Fluorchinolonen.

Die Inzidenz eines Symptoms oder einer Krankheit, die möglicherweise durch ein Arzneimittel verursacht wurden, ist dabei ebenfalls zu beachten. So sind Kopfschmerzen häufig und möglicherweise zufällig mit einer Arzneimittelaufnahme assoziiert, während eine aplastische Anämie selten auftritt und der Zusammenhang wahrscheinlicher ist.

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 der/des Versicherten erforderlich sein, wie beispielsweise zur Anwendung nicht verordneter Arzneimittel (nicht verschreibungspflichtige oder frei verkäufliche Arzneimittel).

Zur Einschätzung, ob das Auftreten eines UE kausal mit der Einnahme eines Arzneimittels verbunden ist, bietet es sich an, sich an der Einteilung der WHO-UMC zu orientieren (Tabelle 2).

Tabelle 2: WHO-UMC-Kausalitätskategorien für unerwünschte Ereignisse und Laborwertanomalien
(entnommen aus [26])

Table 2. WHO-UMC Causality Categories

Causality term	Assessment criteria*
Certain	• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable / Likely	• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required
Possible	• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional / Unclassified	• Event or laboratory test abnormality • More data for proper assessment needed, or • Additional data under examination
Unassessable / Unclassifiable	• Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified

* All points should be reasonably complied with

Diese Einteilung entspricht der in einer nicht mehr aktuellen Veröffentlichung der AkdÄ aufgeführten Einteilung [2: S. 10]:

Tabelle 3: Kausalitätsbeurteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach AkdÄ

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.

Von der Krankenkasse sollte für das UE die Meldung nach § 6 der (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä) angefordert werden. Das BSG führt hierzu in seinem Urteil vom 03.07.2012 (Az.: B 1 KR 22/11 R) aus (Rn. 22):

„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.“

Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, der AkdÄ alle ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie entsprechende Verdachtsfälle nach § 6 MBO-Ä zu melden.^{vi} In der Regel erhalten die meldenden Ärztinnen und Ärzte eine Rückmeldung von der AkdÄ, ggf. auch von der Zulassungsbehörde und des pU und können diese im Rahmen der Begutachtung vorlegen.

Unabhängig von der Meldung muss gutachterlich zur Kausalität Stellung genommen werden. Liegt eine solche Meldung vor, ist diese ein gewichtiges Indiz in der Begutachtung. Fehlt sie, kann diese nicht als

einziges Kriterium herangezogen werden, dass eine entsprechende UE nicht vorliegt. Es sollte jedoch ein Hinweis erfolgen, dass bei einer eventuellen weiteren Begutachtung eine entsprechende Meldung vorgelegt wird.

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. Ein Vollbeweis für den Zusammenhang ist nicht zu verlangen. Es muss jedoch mit überwiegender Wahrscheinlichkeit von dem Zusammenhang ausgegangen werden.

Legende zu (8): Wurden alle anderen zum Festbetrag erhältlichen Arzneimittel der Festbetragsgruppe über einen relevanten Zeitraum hinweg angewendet und traten ebenfalls objektivierte und behandlungsbedürftige UE auf?

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

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

Hier ist zu prüfen, ob die zum oder unter dem Festbetrag verfügbaren Arzneimittel

- 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.

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.

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).

Dabei wurde über den G-BA bereits vor Bildung der Festbetragsgruppe eine generell-abstrakte Prüfung durchgeführt, ob die Galenik einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels an sich hat. Daher können nur individuell, in der Person der/des Versicherten begründete Sachverhalte dazu führen, dass ein Hilfsstoff für die Versicherte oder den Versicherten nicht infrage kommt. Dazu zählt nicht, wie unter Schritt 4 ausgeführt, der bloße Wille der/des Versicherten.

Der kausale Zusammenhang zwischen Hilfsstoff und aufgetretener unerwünschter Wirkung muss mit überwiegender Wahrscheinlichkeit belegt sein. Beispielsweise wäre für laktosehaltige Arzneimittel ein Laktose-Toleranz-Test als Nachweis erforderlich. Bei belegter Kausalität scheiden alle mit dem Hilfsstoff versehenen Arzneimittel als Alternative aus.

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 Absatz 1 Satz 1 SGB V) erreichen, ist in der Regel von Unzumutbarkeit von Arzneimitteln mit denselben Wirkstoffen auszugehen. Eine Behandlung stellt auch das Absetzen oder die Reduktion des Arzneimittels dar.

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 um einen Gruppeneffekt 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.

In allen Fällen gilt:

- Mögliche Arzneimittelalternativen sind daraufhin zu prüfen, ob sie für die zu behandelnde (Grund-)Erkrankung der/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.

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.

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

Legende zu (9): 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 der/dem Versicherten erzielt werden soll. 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.^{vii}

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 von Versicherten entsprechend sorgfältig geführter Tagebücher beurteilt werden. Etablierte krankheitsspezifische Erfassungsinstrumente, wie die VAS für die Erfassung von Schmerzen oder EDSS bei der Multiplen Sklerose, können ebenfalls herangezogen werden.

Aus dem angegebenen unzureichenden Nutzen bzw. Unterschied des Nutzens muss sich für die betroffene Patientin oder 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.

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

Um festzustellen, ob ein unzureichender Nutzen bei der/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 die/der Versicherte nicht adhärent war. Das bedeutet: Sind der/dem Versicherten die in Betracht kommenden, zum Festbetrag erhältlichen und nach ihrer Wirkungsweise therapeutisch geeigneten Arzneimittel verordnet worden und hat die/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 rechtlichen Rahmenbedingungen für Generika und Parallelimporte/Parallelvertriebe primär nicht nachvollziehbar (vgl. 2.2.2).

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 (11): 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.

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 der/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.

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 (12): Keine andere therapeutische Option vorhanden?

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

Das Behandlungsziel für das beantragte Festbetragsarzneimittel muss definiert sein. Ziele der Krankenbehandlung nach § 27 SGB V sind:

- Erkennung einer Krankheit
- Heilung
- Spürbare Beeinflussung des Krankheitsverlaufs
- Verhütung der Verschlimmerung.

Im BSG-Urteil vom 04.04.2006 (Az.: B 1 KR 7/05 R) heißt es (Rn. 31):

„Fälle, in denen überhaupt keine Behandlungsmethode zur Verfügung steht, stehen dabei jenen Fällen gleich, bei denen es zwar grundsätzlich eine solche anerkannte Methode gibt, diese aber bei dem konkreten Versicherten wegen des Bestehens gravierender gesundheitlicher Risiken nicht angewandt werden kann [...]. Letzteres ist insbesondere dann der Fall, wenn schwerwiegende Nebenwirkungen (vgl. deren Definition in Art 1 Nr 11 [nunmehr: Nr. 12] der Richtlinie 2001/83/EG) auftreten, die eine weitere Anwendung der Standard-Arzneimitteltherapie ausschließen, und auch die Anwendung eines (weiteren) anderen anerkannten Arzneimittels ausschließt.“

Diese Aussagen sind zur Prüfung der Alternativen bei Festbetragsarzneimittel übertragbar.

Eine Alternative zu dem benannten Festbetragsarzneimittel liegt dann nicht vor, wenn eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung zulasten der GKV nicht zur Verfügung steht bzw. diese bereits erfolglos durchgeführt wurde oder wegen Kontraindikationen oder nachvollziehbaren Nebenwirkungen, die eine weitere Anwendung der Standard-Arzneimitteltherapie ausschließen, nicht infrage kommt. Nebenwirkungen sind insbesondere dann der/dem Versicherten nicht zumutbar, wenn sie schwerwiegend sind (BSG vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R). Nebenwirkungen sind schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind 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. Unerwartete Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation des Arzneimittels abweichen (§ 4 Absatz 13 AMG, EU-Richtlinie 2001/83/EG [25]).

Mit Standardtherapien sind sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Verfahren, die mit gleichem Therapieziel eingesetzt werden, gemeint.

Behandlungsalternativen können über internationale und nationale Leitlinien recherchiert werden. Das Ergebnis bzw. Fazit der Autoren der Leitlinien sollte nicht ohne eigene kursorische Prüfung der für die Bewertung der gutachterlichen Fragestellung angegebenen Literatur übernommen werden.

In Leitlinien können sich auch Empfehlungen zu Arzneimitteln außerhalb ihrer zugelassenen Indikation (Off-Label-Use) finden, die als solche nicht immer gekennzeichnet sind.

Die Standardtherapie ergibt sich nicht zwangsläufig aus einer bestehenden Leitlinie. Der Stand der medizinischen Erkenntnisse wird vielmehr gekennzeichnet durch die Gesamtheit aller international zugänglichen Studien. Nach höchstrichterlicher Rechtsprechung sind für den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnis nicht nur inländische Fachleute und Institutionen, sondern auch der internationale Diskurs hinzuzuziehen (BSG vom 13.12.2005, Az.: B 1 KR 21/04 R). Besondere Bedeutung haben nichtsdestotrotz die Stellungnahmen der Fachgesellschaften, insbesondere ärztliche Leitlinien und Empfehlungen (BSG vom 19.11.1997, Az.: 3 RK 6/96).

Im Urteil vom 30.06.2009 zu Methylphenidat (Az.: B 1 KR 5/09 R) grenzt das BSG die Empfehlungen in Leitlinien der Fachgesellschaften vom Leistungsrecht der GKV ab und betont den Vorrang der Vorgaben des Sozialrechts (Rn. 47):

„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.“

Das BSG hat mit Urteil vom 08.10.2019 (Az.: B 1 KR 4/19 R) einen generellen Vorrang der Kuration vor einer palliativen Behandlung zum Ausdruck gebracht. Wenn jedoch nur noch palliative Therapien zur Verfügung stehen, weil nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnis als aussichtslos angesehen wird, kommt die palliative Behandlung als Alternative in Betracht (Rn. 22f):

„Grundsätzlich hat eine kurative Behandlung mit dem Ziel der Genesung Vorrang vor einer palliativen. Die Wertung darf aber nicht nur abstrakt und bloß schematisch, losgelöst von der konkreten Behandlungssituation erfolgen.

Stehen nur noch palliative Therapien zur Verfügung, weil jede Möglichkeit kurativer Behandlung als aussichtslos zu erachten ist, kommt eine Alternativbehandlung nur dann in Betracht, wenn für sie die auf Indizien gestützte Aussicht auf einen über die palliative Standardtherapie hinausreichenden Erfolg besteht.[...] Mit Art 2 Abs 1 GG iVm dem Sozialstaatsprinzip und Art 2 Abs 2 Satz 1 GG ist es in der extremen Situation einer krankheitsbedingten Lebensgefahr nicht zu vereinbaren, Versicherte auf eine nur mehr auf die Linderung von Krankheitsbeschwerden zielende Standardtherapie zu verweisen, wenn durch eine Alternativbehandlung eine nicht ganz entfernte Aussicht auf Heilung besteht [...].“

Übertragen auf andere Fallkonstellationen heißt dieses aber nach Auffassung des Medizinischen Dienstes auch, dass als Behandlungsalternative sehr wohl Therapien infrage kommen, mit denen ein weiterführendes Behandlungsziel nicht erreichbar ist, wenn dieses nach allgemeinem Stand der medizinischen Erkenntnis als aussichtslos angesehen wird. Sollten sich bei der Recherche zu Therapiealternativen Hinweise ergeben, dass zwar für das beantragte Behandlungsziel keine Alternativen vorhanden sind, jedoch für ein nachrangigeres Behandlungsziel, so ist in jedem Fall zu prüfen, ob es zumindest indiziengestützte Hinweise auf einen Behandlungserfolg für das beantragte Arzneimittel gibt. Sollten diese vorliegen, ist die recherchierte Alternative mit nachrangigerem Behandlungsziel als Alternative nicht geeignet.

Die indikationsbezogene Recherche nach zugelassenen Arzneimitteln ist auf der Seite der EMA (<https://www.ema.europa.eu/>), in der AMIc-e-Datenbank (<https://portal.dimdi.de/amguifree/am/se-arch.xhtml>), <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recher->

[chieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Medizinischer-Dienst/ node.html](#)), über die Onlineversion der Roten Liste in Verbindung mit der Fachinformation (<https://www.rote-liste.de/> bzw. <https://www.fachinfo.de/>) oder auch in kommerziellen Datenbanken wie der Lauer-Taxe (<https://portal.cgmlauer.cgm.com/>) möglich.

Bei als therapeutische Alternative infrage kommenden Arzneimitteln ist als erster Schritt zu prüfen, ob es sich um zugelassene Arzneimittel handelt, welche gemäß der Fachinformation eingesetzt worden sind bzw. werden sollen. Die in den Fachinformationen aufgeführten Kontraindikationen sind bindend, und Warnhinweise sind in der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung zu beachten. Auf andere, den Festbetrag überschreitende Arzneimittel kann nicht als therapeutische Alternative verwiesen werden.

Auch bei in der Anlage VI Teil A AM-RL benannten Arzneimitteln kann es sich um Standardtherapien handeln.

Ein nicht in Anlage VI Teil A AM-RL verankerter Off-Label-Use ist regelhaft keine Standardtherapie, sondern nur Leistung der GKV, wenn die Kriterien des BSG hierfür erfüllt sind (vgl. unter anderem BSG vom 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R).

Als Alternative sind auch Arzneimittel, die nach § 73 Absatz 1 AMG importierbar sind, zu prüfen.

Der Wille der/des Versicherten, eine bestimmte Standardtherapie nicht in Anspruch zu nehmen, reicht nicht aus, dass diese Standardtherapie nicht infrage kommt. Im BSG-Urteil vom 04.04.2006 (Az.: B 1 KR 12/05 R) zur Brachytherapie heißt es:

„Darüber hinaus existierte für die Behandlung dieses Leidens mit der Prostatektomie eine (vom Kläger nicht gewünschte) medizinische Standardtherapie, von der - wie die weiteren Ermittlungen im Verfahren ergeben haben - selbst bis heute nicht hinreichend klar ist, dass sie der begehrten Therapie unterlegen ist.“

Entsprechend dem BSG-Urteil vom 02.11.2007 (Az.: B 1 KR 11/07 R) zu Bluttransfusionen begründet die durch das Grundgesetz gewährleistete Freiheit des Glaubens, des Gewissens und die Freiheit des religiösen und weltanschaulichen Bekenntnisses keine krankensicherungsrechtlichen Leistungsansprüche. Allein aus diesen Gründen können keine Therapiealternativen als nicht einsetzbar abgelehnt werden.

Für die Mitwirkungspflichten von Versicherten nach den §§ 63 ff. SGB I beim Einsatz von Alternativen gilt, dass eine Mitwirkung per se schon ausscheidet, wenn diese nicht zugemutet werden kann. Bei Arzneimitteln ist dieses auf jeden Fall gegeben, wenn eine absolute Kontraindikation nach Abschnitt 4.3 der Fachinformation besteht. Die Psychotherapie und stationäre/rehabilitative Maßnahmen können beispielsweise zugemutet werden. Alternativen, die durch den § 65 Absatz 1 SGB I generell ausscheiden, können nicht als Alternative benannt werden.

Anders zu bewerten sind Alternativen, die die/die Versicherte nicht akzeptiert. In diesem Fall sind die medizinischen Voraussetzungen des § 65 Absatz 2 SGB I zu prüfen. Nach oben genannten Ausführungen scheidet eine Maßnahme bei nur geringer Auftrittswahrscheinlichkeit aus, wenn selbige durch die Versicherte / den Versicherten abgelehnt wird. Unstrittige Fälle des § 65 Absatz 2 SGB I sind vor allem schwerwiegende Eingriffe, wie eine Hirnkammerluftfüllung, die Entnahme von Rückenmarkflüssigkeit, die beabsichtigten Beeinträchtigungen menschlicher Funktionen oder andere Veränderungen des

durch die natürliche Entwicklung geprägten äußeren Erscheinungsbildes eines Menschen. Ein Ablehnungsrecht besteht aber auch bei weniger gefährvollen Eingriffen, wie endoskopischen Untersuchungen, zumindest im Magen-Darm-Bereich. Dabei bekommt das Merkmal des Eingriffs in die körperliche Unversehrtheit (§ 65 Absatz 2 Nummer 3 SGB I) vor allem in den Fällen Bedeutung, in denen weder Schmerzen noch eine Gefahr für die Gesundheit gegeben sind. Auf subjektive Bewertungen kommt es nicht an. Als ungefährlich und damit zumutbar sind Blutentnahmen, Elektro- und Ultraschalluntersuchungen anzusehen. Bei der Beibringung von Injektionen und Röntgen- oder Kontrastmitteln kommt es darauf an, ob der beizubringende Stoff ungefährlich ist.

Eher abgelehnt werden kann die intravenöse Beibringung eines solchen Stoffes. Die operative Entfernung eines Fingers kann grundsätzlich schon nach § 65 Absatz 2 Nummer 3 SGB I als erheblicher Eingriff in die körperliche Unversehrtheit abgelehnt werden. Folgt man dieser Auffassung nicht, so ist aber auf jeden Fall zusätzlich nach § 65 Absatz 1 Nr. 2 SGB I eine Zumutbarkeitsprüfung vorzunehmen [24].

Ein Arzneimittel, für das in dem konkreten Einzelfall eine relative Kontraindikation nach Abschnitt 4.4 der Fachinformation gegeben ist, stellt eine Behandlungsalternative dar, bis entweder die Vertragsärztin / der Vertragsarzt diese mit einer begründeten Einschätzung plausibel ausgeschlossen hat oder die/der Versicherte den Einsatz ablehnt. Der Einsatz dieses Arzneimittels kann nicht von der/dem Versicherten verlangt werden. Für nichtmedikamentöse Verfahren ist anhand der Grenzen der in § 65 Absatz 2 SGB I benannten Aussagen eine Einzelfallprüfung vorzunehmen, ob die Alternative von der/dem Versicherten verlangt werden kann und selbige entsprechend nicht ausscheidet. Eine intraspinale Gabe eines Arzneimittels dürfte entsprechend im Regelfall bei Ablehnung der/des Versicherten nicht verlangt werden, eine intravenöse/subkutane/intramuskuläre Gabe schon.

Nebenwirkungen sind nicht von einem Ausschluss der Mitwirkungspflicht nach § 65 SGB I umfasst. Durch die Zulassung wurde die Sicherheit, Qualität und Unbedenklichkeit des Arzneimittels geprüft. Anders als bei den absoluten und relativen Kontraindikationen wird durch die Nebenwirkungen des Arzneimittels der Einsatz nicht eingeschränkt. Das Auftreten von Nebenwirkungen kann auch nicht mit ausreichender Sicherheit vorhergesagt werden. Es können hier nur Wahrscheinlichkeitsprognosen angestellt werden. Es kann der/dem Versicherten jedoch bei Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Notwendigkeit der stationären Aufnahme) nicht zugemutet werden, dieses weiter einzunehmen. Sollten für die Versicherte / den Versicherten nicht ertragbare Nebenwirkungen aufgetreten sein, ist zu prüfen, ob durch diese Nebenwirkungen ein Schaden für Leben oder Gesundheit besteht, diese mit Schmerzen verbunden sind oder die körperliche Unversehrtheit bedroht ist. Nur in diesen Fällen kann die/der Versicherte sich auf die Grenzen der Mitwirkungspflicht berufen. Dieses dürfte in der Regel ebenfalls nur bei schwerwiegenden Nebenwirkungen der Fall sein. Rein befürchtete Nebenwirkungen schränken die Alternativen nicht ein. Die subjektive Bewertung der/des Versicherten ist nicht maßgeblich.

Wenn andere Behandlungsmöglichkeiten gesehen werden, müssen sie konkret im Gutachten benannt werden.

Welche Alternativen zu dem beantragten Festbetragsarzneimittel konkret zur Verfügung stehen, kann durch den Medizinischen Dienst lediglich bezogen auf den Nutzen geprüft werden. Damit eine Alternative zum beantragten Arzneimittel überhaupt infrage kommt, darf die Alternative dem beantragten Arzneimittel mindestens nicht unterlegen sein.

Für therapeutische Methoden gelten nach der Verfahrensordnung des G-BA [10] folgende Evidenzstufen:

- Ia Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b.
- Ib Randomisierte klinische Studien
- IIa Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b
- IIb Prospektive vergleichende Kohortenstudien
- III Retrospektive vergleichende Studien
- IV Fallserien und andere nichtvergleichende Studien
- V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen.

Für die GKV sind in der Regel Parameter (Messgrößen) nicht ausreichend, welche nicht – wie patientenrelevante Endpunkte – eindeutig mit dem messbaren sozialmedizinischen Nutzen für die Patientin / den Patienten im Zusammenhang stehen, sondern lediglich als Surrogatparameter (Ersatzmessgröße) der Hypothesengenerierung dienen (zum Beispiel Messung der Knochendichte statt Erhebung der Frakturrate).

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

In die weitere Recherche sind direkt vergleichende Studien, HTA-Berichte, Leitlinien und Metaanalysen einzubeziehen.

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

Aussagen hinsichtlich eines Kostenvergleichs zwischen dem beantragten Festbetragsarzneimittel und den Alternativen werden nicht getroffen.

Sollten nach oben genannter Prüfung Alternativen bestehen, wird auf diese verwiesen. Da jedoch kein Kostenvergleich durch die Gutachterinnen und Gutachter durchgeführt werden kann und diese Analyse den Krankenkassen obliegt, werden zur Vervollständigung des Gutachtens dennoch auch bei vorliegenden Alternativen die letzten beiden Prüfschritte des Algorithmus durchgeführt.

Legende zu (13): Heilversuch mit aufzahlungspflichtigem Arzneimittel von ausreichender Dauer mit geeignetem Zielparameter durchgeführt?

Ist noch keine ausreichend lange Verabreichung des begehrten Arzneimittelpräparates erfolgt, dann handelt es sich nicht um eine dauerhafte Befürwortung, sondern ein sog. Heilversuch ist erforderlich. Sobald Ergebnisse vorliegen, erfolgt Wiederbeurteilung. Ist bereits ein eigenfinanzierter oder durch die Krankenkasse finanzierter 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 die individuelle Patientin oder 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.

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 der behandelnden Ärztin oder 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 einer Patientin oder einem Patienten mit einem festgestellten Therapieversagen bei COPD 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 patientenrelevanten Nutzenparameter. Wurde die Patientin / 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.

Es wird in dem Gutachten empfohlen, dass die Krankenkasse den Heilversuch befristen und der/dem Versicherten die oben genannten Zielparameter mitteilen sollte.

Legende zu (14): War der Heilversuch erfolgreich?

Nach Durchführung eines Heilversuchs erfolgt eine Begutachtung auf Grundlage der vorgelegten und bewerteten Parameter bzw. 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 unzureichenden Nutzen unter zum Festbetrag erhältlichen Therapien begründet, ist zu prüfen, ob sich vollbeweislich eine Verbesserung des Nutzens zeigt, der bei der Therapie der individuellen Patientin oder 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 7 und 10.

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.

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 zum Zeitpunkt der Begutachtung ein atypischer Einzelfall vor.

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

3 Organisation der Zusammenarbeit Krankenkasse/Medizinischer Dienst

Im Rahmen vielfältiger Fragestellungen können Krankenkassen eine sozialmedizinische Begutachtung wünschen.

3.1 Fallauswahl durch die Krankenkasse

Die Fallauswahl erfolgt selbständig durch die Krankenkasse, gegebenenfalls mit Unterstützung des Medizinischen Dienstes. Es kann im Rahmen der sozialmedizinischen Fallsteuerung (SFS) zwischen der Krankenkasse und der Gutachterin / dem Gutachter des Medizinischen Dienstes erörtert werden, ob der Fall in der SFS abschließend beraten werden kann oder weitere Schritte, wie die Anfertigung eines Gutachtens erfolgen müssen.

Zur Vorbereitung der Einleitung des Begutachtungsverfahrens fordern die Krankenkassen Unterlagen nach dem Katalog anlassbezogener notwendiger Unterlagen zur Begutachtung von Leistungsanträgen an.

3.2 Sozialmedizinische Fallsteuerung (SFS) zwischen Krankenkasse und Medizinischem Dienst

Es gilt die Richtlinie über die Zusammenarbeit der Krankenkassen mit den Medizinischen Diensten.

In der SFS können die Fragestellungen präzisiert und/oder fehlende Unterlagen nachgefordert werden.

3.3 Fristen

Für die Bearbeitung von Anträgen zu aufzahlungspflichtigen Arzneimitteln gelten die in § 13 Absatz 3a SGB V genannten Fristen:

„Die Krankenkasse hat über einen Antrag auf Leistungen zügig, spätestens bis zum Ablauf von drei Wochen nach Antragseingang oder in Fällen, in denen eine gutachtliche Stellungnahme, insbesondere des Medizinischen Dienstes, eingeholt wird, innerhalb von fünf Wochen nach Antragseingang zu entscheiden.“

Wird bei Auftragseingang und Bearbeitung im Medizinischen Dienst ersichtlich, dass aufgrund weiterer Ermittlungen die oben genannten Bearbeitungsfristen nicht eingehalten werden können, ist die Krankenkasse unverzüglich darüber zu informieren. Diese wiederum informiert ihre Versicherten über die Gründe einer möglichen Verzögerung der Antragsbearbeitung.

Die Krankenkasse teilt dem Medizinischen Dienst den Ablauf der Fristen nach § 13 Absatz 3a SGB V für die Begutachtung mit.

4 Gutachten

4.1 Gutachten nach Aktenlage

Zur Bewertung von aufzahlungspflichtigen Arzneimitteln werden in der Regel Produkte der Produktgruppe I und II (Sozialmedizinische Gutachtliche Stellungnahme, SGS, und Sozialmedizinisches Gutachten, SGA) nach Aktenlage erstellt.

Die Vorgaben gemäß Anlage zum Katalog der Produkte der Medizinischen Dienste (in der jeweils gültigen Fassung) sind einzuhalten.

Die Begutachtung folgt den einzelnen Schritten des Algorithmus der Begutachtung. Es finden sich zu den jeweiligen Schritten Erläuterungen zum Vorgehen und Hilfestellungen.

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

Aus dem schriftlichen Gutachten sollte ersichtlich werden, welche Punkte des Algorithmus bearbeitet wurden.

Die Gutachterin / der Gutachter muss sich auf Angaben beschränken, die notwendig sind, um die Fragestellung der Krankenkasse zu beantworten (Erforderlichkeit im Sinne des § 276 Absatz 2 SGB V und § 35 SGB I „Sozialgeheimnis“).

4.2 Gutachten durch persönliche Befunderhebung

Begutachtungen mit einer symptombezogenen körperlichen Untersuchung sind in der Regel entbehrlich. In Ausnahmefällen kann die Entscheidung zur körperlichen Untersuchung durch die Gutachterin / den Gutachter getroffen werden.

4.3 Vorgehen bei Widersprüchen

Bei Widersprüchen ist zu prüfen, ob neue medizinische Fakten eingegangen sind, die die Beurteilung ändern. Die Begutachtung ist auf diese neuen Fakten auszurichten.

In der Widerspruchsbegutachtung sind die neuen Fakten zu benennen und kritisch zu würdigen.

5 Ergebnismitteilung

Über das Ergebnis der Begutachtung wird gemäß § 277 Absatz 1 SGB V informiert.

6 Qualitätssicherung

Durch das MDK-Reformgesetz wurde am 01.01.2020 mit § 283 Absatz 2 Satz 1 Nummer 6 SGB V gesetzlich festgelegt, dass der MD Bund Richtlinien erlassen soll zur systematischen Qualitätssicherung der Tätigkeit der Medizinischen Dienste unter fachlicher Beteiligung der Medizinischen Dienste und des Sozialmedizinischen Dienstes Deutsche Rentenversicherung Knappschaft-Bahn-See.

Entsprechend wurde die QSKV-Richtlinie entwickelt und trat am 14.09.2022 nach Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit in Kraft.

Das zugrunde liegende Qualitätskonzept wird bereits seit 2019 in allen Medizinischen Diensten umgesetzt. Es beruht auf einem strukturierten Peer-Review-Verfahren, welches durch kontinuierliche Evaluation der Ergebnisse und entsprechender Anpassungen der Prüfanleitung allgemein gültiger Qualitätskriterien weiterentwickelt wird.

Die Qualität der Gutachtenprodukte wird hierbei durch ein Qualitätssicherungsverfahren sowohl innerhalb eines Online-Portals als auch in Konferenzen bewertet. Durch die Maßnahmen zur Qualitätssicherung sollen eine einheitliche Qualität der sozialmedizinischen Begutachtung und Prüfung gewährleistet werden sowie entsprechende Prozesse fortlaufend evaluiert und verbessert werden. Alle wesentlichen Begutachtungsfelder, welche in Module aufgeteilt sind, sind mittlerweile von der Qualitätssicherung umfasst.

Die Gutachten zu aufzahlungspflichtigen Arzneimitteln werden im Modul „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden/Arzneimittelversorgung“ verortet. Der konkrete Anlassschlüssel für die Begutachtung von aufzahlungspflichtigen Arzneimitteln ergibt sich aus der aktuell gültigen Fassung des Handbuchs Berichtswesen.

Es gelten allgemeine Qualitätskriterien der folgenden vier Prüfbereiche mit 20 Standardkriterien für alle Begutachtungen durch den Medizinischen Dienst:

- Struktur und Vollständigkeit
- Formale Verständlichkeit
- Sozialmedizinische Plausibilität und Nachvollziehbarkeit
- Datenschutz

Diese können bei Bedarf für spezifische gutachterliche Fragestellungen erweitert werden.

7 Inkrafttreten

Diese Richtlinie wird nach ihrer Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit auf der Homepage des Medizinischen Dienstes Bund veröffentlicht ([md-bund.de](https://www.md-bund.de)) und tritt einen Tag danach in Kraft.

8 Quellen

8.1 Rechtsprechung

BSG-Urteil vom 19.11.1997, Az.: 3 RK 6/96 zur Hyperthermie.

BSG-Urteil vom 06.10.1999, Az.: B 1 KR 13/97 R, zu Amalgam. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/3140> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R, zu Sandoglobulin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/1847> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 13.12.2005, Az.: B 1 KR 21/04 R, zu Kozijavkin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/26339> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/58149> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 12/05 R, zur Brachytherapie. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/55980> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 02.11.2007, Az.: B 1 KR 11/07 R, zu Bluttransfusionen. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/77482> [Zugriff am 31.3.2026].

BSG-Urteil vom 17.07.2008, Az.: B 9/9a VS 5/06 R, zum Anspruch auf Anerkennung einer AML als Folge einer Wehrdienstbeschädigung. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/81901> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 30.06.2009, Az.: B 1 KR 5/09 R, zu Methylphenidat. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/122821> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 01.03.2011, Az.: B 1 KR 7/10 R, zu Atorvastatin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/143309> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 01.03.2011, Az.: B 1 KR 10/10 R, zu Atorvastatin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/142076> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 01.03.2011, Az.: B 1 KR 13/10 R, zu Atorvastatin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/143468> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 29.11.2011, Az.: B 2 U 26/10 R, zur Anerkennung einer Berufskrankheit in der gesetzlichen Unfallversicherung als Folge eines Bronchialkarzinoms. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/149767> [Zugriff am 31.03.2026]

BSG-Urteil vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 22/11 R, zu Atorvastatin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/155673> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Urteil vom 03.05.2018, Az.: B 3 KR 7/17 R, zu Methylphenidat. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/202626> [Zugriff am 31.03.2026].

BSG-Beschluss vom 10.09.2019, Az.: B 1 KR 65/18 B, zu Escitalopram.

BSG-Urteil vom 08.10.2019, Az.: B 1 KR 4/19 R, zur Stammzelltransplantation. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/210047> [Zugriff am 31.03.2026].

8.2 Literatur

- [1] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Nebenwirkungen melden – ein Leitfaden für Ärzte. Stand: November 2025. Online: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen_melden.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [2] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. 1. Aufl. Arzneiverordnung in der Praxis 32 (2005), Sonderheft 1.
- [3] Qualität von Generika hinterfragt. Arznei-Telegramm 38 (2007), S. 93-94.
- [4] Beck, T.: Was ist ein „Originalpräparat“?. Arzneiverordnung in der Praxis 39 (2012), Ausgabe 1, S. 22-23. Online: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Ausgaben/2003-2014/20121.pdf> [Zugriff am 31.03.2026].
- [5] 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. Online: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bundesanzeiger/veroeffentlichungen/2010/banz-2010-pharmvig-6.html> [Zugriff am 31.03.2026].
- [6] EMEA: ICH E9 statistical principles for clinical trials: CPMP/ICH/363/96. Stand: September 1998. Online: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline> [Zugriff am 31.03.2026].
- [7] European Commission, STAMP Commission Expert Group: Off-label use of medicinal products: STAMP 6/30. Stand: 14.03.2017. Online: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/stamp6_off_label_use_background_0.pdf [Zugriff am 31.03.2026]
- [8] 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. Online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-update-note-guidance-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders-and-note-guidance-clinical-investigation-hypertension-revision-4_en.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [9] European Medicines Agency: Off-label use. Online: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use> [Zugriff am 31.03.2026].
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss: Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. September 2025, in Kraft getreten am 20 Februar 2026. Online: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/> [Zugriff am 31.03.2026].

- [11] 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: 26.08.2011. Online: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1683/2011-06-23_AM-RL-IX_Antiasthmatica_ZD.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [12] 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. Online: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss: Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Emtricitabin/Tenofovirafenamid, vom 3. November 2016. Stand: 13.10.2021. Online: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7924/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofovirafenamid_D-228_ZD.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Boceprevir, vom 1. März 2012. Stand: 25.09.2012. Online: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [15] 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. Online: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1047/2009-10-15-AMR-IX-Reduktasehemmer_ZD2.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [16] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023. Online: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [17] 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. Online: <https://www.iqwig.de/projekte/a10-05.html> [Zugriff am 31.03.2026].
- [18] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus. Version 1.0. Stand: 25.03.2015. Online: https://www.iqwig.de/download/d12-01_abschlussbericht_kontinuierliche-glukosemessung-mit-real-time-messgeraeten.pdf [Zugriff am 31.03.2026].

- [19] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Elvitegravir-Fixkombination – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung, Version 1.0, Stand: 12.09.2013. Online: https://www.iqwig.de/download/a13-25_elvitegravir-fixkombination_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [20] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version 1.0. Stand: 13.10.2016. Online: https://www.iqwig.de/download/a16-48_sofosbuvir-velpatasvir_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [21] 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.
- [22] Mangiapane, S.; Velasco Garrido, M.: Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln, 2009. Online: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [23] Micheel, C.M.; Ball, J.R.: Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease. Stand: 2010. Online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220297/pdf/Bookshelf_NBK220297.pdf [Zugriff am 31.03.2026].
- [24] Mroczynski, P.: SGB I: Sozialgesetzbuch, allgemeiner Teil, Kommentar. 7. Aufl., München: Beck, 2019.
- [25] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67–128, aktuelle konsolidierte Fassung: 01/01/2025. Online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083> [Zugriff am 31.03.2026].
- [26] WHO, The Uppsala Monitoring Centre: The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Online: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf> [Zugriff am 31.03.2026].

ⁱ „Surrogate Variable: A variable that provides an indirect measurement of effect in situations where direct measurement of clinical effect is not feasible or practical“ [6: S. 37].

ⁱⁱ Übersetzung der „Note for guidance on statistical principles for clinical trials“ in Mangiapane 2009, S. 17 [22].

ⁱⁱⁱ „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.““ [23: S. 3]

^{iv} „Off-label use: Use of a medicine for an unapproved indication or in an unapproved age group, dosage, or route of administration.“ [9]

- ^v „Off-label use refers to any intentional use of an authorised product not covered by the terms of its marketing authorisation and therefore not in accordance with the SmPC. This may for example be the use for a different indication, use of a different dosage, dosing frequency or duration of use, use of a different method of administration, or use by a different patient group (e.g. children instead of adults).“ [7]
- ^{vi} https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Nebenwirkungen_melden.pdf
- ^{vii} 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, bzw. 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 [15]. 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 EMA [8] hat die Wertigkeit von Surrogatparametern und deren Schwellenwerten beim Hypertonus, bei der Hypercholesterinämie und beim Diabetes mellitus hinterfragt. Sie führt aus:
- 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. („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.“)