

Zusammenfassende Übersicht über die
**Stellungnahmen zum Entwurf des
Begutachtungsleitfadens
„Arzneimittelversorgung: Hinweise zum
Off-Label-Use“, Stand: 28.02.2024**

Abgabefrist für eine schriftliche Stellungnahme:
18.04.2024



IMPRESSUM

Autorinnen und Autoren

Dr. Thomas Grimmsmann, Medizinischer Dienst Mecklenburg-Vorpommern

Dr. Evelyn Lange, Medizinischer Dienst Thüringen

Dr. Thorsten Opitz, Medizinischer Dienst Bayern

Dr. Andreas Rhode, Medizinischer Dienst Westfalen-Lippe

Herausgeber

Sozialmedizinische Expertengruppe 6 „Arzneimittelversorgung“

Medizinischer Dienst Westfalen-Lippe

Roddestraße 12

48153 Münster

Telefon: 0251 6930-8150

Fax: 0251 6930-7950

E-Mail: seg6@md-wl.de

<http://www.md-wl.de>

Inhalt

1	Übersicht Stellungnahmen.....	4
2	Stellungnahmen der Organisationen und Bewertung durch die SEG 6.....	7
2.1	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	7
2.2	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft/Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (Prof. Dr. med. Bernd Bertram)	8
2.3	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	10
2.4	GKV-Spitzenverband (GKV-SV)	15
2.5	Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittlepidemiologie (GAA).....	18
2.6	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)	22
2.7	AG Transgendermedizin der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie	27
2.8	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	28
2.9	Paul-Ehrlich-Institut (PEI).....	29
2.10	Gesellschaft für Virologie (GfV)	31
2.11	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)	32
2.12	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) und Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie	32
2.13	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).....	34
2.14	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK).....	36
2.15	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).....	36

1 Übersicht Stellungnahmen

Zur Stellungnahme aufgerufene Organisation	Rückmeldung erfolgt	Eingang	Inhalt
AG Transgendermedizin der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie	X	18.04.2024	Stellungnahme
Antivirale Therapiekommission der Gesellschaft für Virologie (GFV)	X	18.04.2024	Stellungnahme
Bundesärztekammer	X	19.04.2024	Kein Kommentierungsbedarf
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	--		
Bundesministerium für Gesundheit	--		
Bundessozialgericht	--	10.04.2024	Keine Stellungnahme aufgrund gesetzlicher Bestimmungen
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	X	04.04.2024	Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	X	24.04.2024	Stellungnahme

Zur Stellungnahme aufgerufene Organisation	Rückmeldung erfolgt	Eingang	Inhalt
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)	X	18.04.2024	Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	X	18.04.2024	Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP) und Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie	X	19.04.2024	Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie	X	03.05.2024	Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) e.V.	X	21.04.2024 25.04.2024	Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin	X	16.04.2024	Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)	X	18.04.2024	Stellungnahme

Zur Stellungnahme aufgerufene Organisation	Rückmeldung erfolgt	Eingang	Inhalt
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft/Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (Prof. Dr. med. Bernd Bertram)	X	11.04.2024	Stellungnahme
Gesellschaft für Arzneimittel-anwendungsforschung und Arzneimittel-epidemiologie (GAA)	X	16.04.2024	Stellungnahme
GKV-Spitzenverband	X	18.04.2024	Stellungnahme
Kassenärztliche Bundesvereinigung			
Paul-Ehrlich-Institut	X	18.04.2024	Stellungnahme
Robert Koch-Institut	X	17.04.2024	Stellungnahme: Kein Anpassungsbedarf

2 Stellungnahmen der Organisationen und Bewertung durch die SEG 6

2.1 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Die BGL richte sich intern an die Gutachter des Medizinischen Dienstes. Sie erscheine schlüssig aus den bisherigen gesetzlichen Regelungen und insbesondere der Rechtsprechung. Inhaltlich falle es auf, dass der Einsatz von zulassungsüberschreitenden Arzneimitteln bei Kindern nicht erwähnt werde.

„Das Dokument ist für nicht tief in die Materie und das Sozialrecht eingearbeitete Personen leider schwer zu lesen. Eine Version für nicht auf diesem Gebiet spezialisierte Ärzte sowie Patienten wäre wünschenswert.“

Bewertung

Ein Off-Label-Use umfasst 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 sein, aber auch die Anwendung bei einer anderen Patientengruppe, zum Beispiel Kinder anstelle von Erwachsenen.¹

In keinem bisherigen Urteil des BVerfG und des BSG² wurden besondere Kriterien für den Einsatz von Off-Label-Arzneimitteln für Kinder definiert. Auch bei singulären Erkrankungen wurden keine abweichenden Kriterien definiert.³

Eine für Patientinnen und Patienten und Vertragsärztinnen und -ärzte erstellte Zusammenfassung wird nach Verabschiedung durch die Konferenz der Leitenden Ärztinnen und Ärzte durch die SEG 6 erstellt.

¹ „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).“ (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 06.03.2024])

² BVerfG-Nichtannahmebeschluss vom 25.09.2023, Az.: 1 BvR 1790/23

³ BSG-Urteil vom 19.10.2004, Az.: B 1 KR 27/02 R, zu Visudyne. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/22357> [Zugriff am 06.03.2024]

2.2 Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft/Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (Prof. Dr. med. Bernd Bertram)

Ein zulassungsumfassender Einsatz von Arzneimitteln sei häufig nicht möglich und widerspreche auch teilweise den Leitlinien und Empfehlungen der nationalen und internationalen wissenschaftlichen augenärztlichen Fachgesellschaften. Es komme dann zu vielen irreversiblen Funktionseinschränkungen, Sehverlusten bis hin zu Erblindung. Dies treffe beispielsweise auf viele lokale Augenmedikamente für Säuglinge und kleine Kinder zu. Es werden weitere Beispiele in der Stellungnahme aufgeführt.

Nach der BGL seien all diese Therapien nicht im Rahmen der GKV erlaubt. Auch in notstandsähnlichen Fallkonstellationen seien die Hürden nicht überwindbar. Dies würde viele allgemein übliche Therapien unmöglich machen und dadurch zu irreversiblen Sehminderungen bis hin zur Erblindung führen. Es sei selbstverständlich viel besser, wenn zugelassene Arzneimittel mit hoher Evidenz eingesetzt werden könnten. Dies sei in der Mehrzahl der augenärztlichen Verordnungen möglich, jedoch nicht bei selteneren Indikationen ohne zugelassene Therapieoptionen oder einer Indikation mit nur Medikamenten mit sehr alter breiter Zulassung und wahrscheinlich deutlich schlechterer Wirksamkeit oder einer Therapienotwendigkeit bei Unwirksamkeit der zugelassenen Arzneimittel.

Ein solcher Begutachtungsleitfaden müsse verhindert werden, damit daraus nicht die Verbindlichkeit einer Begutachtungsanleitung entstehe mit der Folge, dass behandelnde Ärztinnen und Ärzte noch mehr Prüfungen und Regressen ausgesetzt werden, notwendige Therapie mit Off-Label-Use-Arzneimitteln unterblieben und MD-Ärzte noch einen gewissen Handlungsspielraum hätten.

Bewertung

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 Fachexpertise, sondern auch der internationale Diskurs hinzuzuziehen.⁴ Besondere Bedeutung haben nichtsdestotrotz die Stellungnahmen der Fachgesellschaften, insbesondere ärztliche Leitlinien und Empfehlungen.⁵

⁴ BSG-Urteil vom 13.12.2005, Az.: B 1 KR 21/04 R, zu Kozijavkin. Online:
<https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/26339> [Zugriff am 06.03.2024]

⁵ BSG-Urteil vom 19.11.1997, Az.: 3 RK 6/96, zu Hyperthermie

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

„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.“⁶

Eine Erwähnung eines zulassungsüberschreitenden Arzneimittels in einer Leitlinie rechtfertigt keinen Anspruch auf eine Erstattung zulasten der GKV. Vielmehr stellt die Zulassung die notwendige Voraussetzung für einen Leistungsanspruch dar.

Die von der Fachgesellschaft adressierte Kritik bezüglich der Unmöglichkeit eines Off-Label-Einsatzes von Arzneimitteln aufgrund der Unüberwindbarkeit der Anforderungen an die Datenlage an einen Behandlungserfolg trägt nicht. Das Bundessozialgericht betonte in mehreren Urteilen den Schutz der Versicherten.^{7, 8} Es sah die Notwendigkeit des Patientenschutzes auch im Krankenhaus und ging hier über die üblichen Anforderungen in der Methodenbewertung hinaus.⁹

Gerade in notstandsähnlichen Fallkonstellationen ist das Evidenzkriterium überwindbar. Jedoch muss folgerichtig eine Therapie nachgewiesenermaßen generell-abstrakt, aber auch in dem Einzelfall mehr nutzen als schaden, da eine Therapie, für die dieses nicht nachgewiesen werden konnte, mit unvorhersehbaren Folgen für die Versicherten verbunden sein kann.

Ein Interpretationsspielraum besteht für Gutachterinnen und Gutachter der Medizinischen Dienste eben nicht, da die Grundlagen der Begutachtung immer die geltenden Gesetze, Verordnungen, Richtlinien und die Rechtsprechung darstellen. Für eine einheitliche und fachlich fundierte Begutachtung sind aus diesem Grunde Begutachtungshilfen notwendig, damit Begutachtungen nicht dem willkürlichen Ermessen ausgesetzt sind, sondern klaren, einheitlichen und transparenten Regeln folgen. Bei einer klaren medizinischen Indikation, die jedoch nicht durch die sozialmedizinischen Kriterien abgedeckt ist, hat die Gutachterin/der Gutachter immer die Möglichkeit, diese im Gutachten darzustellen.

⁶ Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/122821> [Zugriff am 06.03.2024]

⁷ Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/190741> [Zugriff am 06.03.2024]

⁸ Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/203732> [Zugriff am 06.03.2024]

⁹ Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/190427> [Zugriff am 06.03.2024]

Ein abgestuftes Evidenzniveau ist bei einer vorliegenden Datenlage erreichbar, wenn die Therapie mehr nutzt als schadet. Dieses muss aber als Mindeststandard auch gewährleistet werden, damit dem Patientenschutz angemessen Rechnung getragen wird.

Bei den in der Stellungnahme adressierten Fallkonstellationen, in denen ein Off-Label-Use notwendig ist, stellen fehlende Therapieoptionen ein per se erfülltes Kriterium der Alternativlosigkeit dar. Bezüglich des Vorliegens von Arzneimitteln mit alter breiter Zulassung sei ausgeführt, dass diesem Umstand bereits durch den BGL Rechnung getragen wird.

In dem BGL wird ausgeführt, dass bei Arzneimitteln, die als therapeutische Alternative infrage kommen, als erster Schritt zu prüfen ist, ob es sich um zugelassene Arzneimittel handelt, welche gemäß Fachinformation eingesetzt werden beziehungsweise werden sollen. Die in den Fachinformationen aufgeführten Kontraindikationen sind bindend und Warnhinweise sind in der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung zu beachten.

Hiermit wird eindeutig klargestellt, dass eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden muss. Zugelassene Arzneimittel stellen grundsätzlich die notwendige Voraussetzung für eine Erstattung durch die GKV dar. Eine hiervon abweichende Regelung stellt immer eine Ausnahmesituation dar, da ansonsten die Wirtschaftlichkeit nicht gegeben ist und der Schutz der Versicherten nicht gewährleistet werden kann. Jedoch müssen die zugelassenen Arzneimittel mit demselben Therapieziel bei dem Versicherten angewendet werden und nicht nur generell-abstrakt, sondern auch individuell für diesen infrage kommen. Es liegt also bei der behandelnden Vertragsärztin / dem behandelnden Vertragsarzt, in seiner Stellungnahme zum Antrag des Versicherten darzulegen, warum sich das Therapieziel zum beantragten Arzneimittel bezogen auf das zugelassene Arzneimittel unterscheidet oder das Arzneimittel individuell für den Versicherten nicht infrage kommt.

Bezogen auf die adressierte Verordnung von zulassungsüberschreitenden Arzneimitteln bei Kindern sei auf die Ausführungen in der Bewertung zur Stellungnahme der DEGAM verwiesen.

2.3 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)

Im Bereich der Palliativmedizin müsse die Arzneimittelsicherheit besondere Berücksichtigung finden, da vulnerable Personen behandelt werden. Diese haben vor allem im spezialisierten Versorgungsbereich häufig ein komplexes Krankheits- und Symptomgeschehen, das von körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen Belastungen unterschiedlichen Ausmaßes geprägt ist.

Gleichzeitig dürfe Palliativpatientinnen und -patienten kein Behandlungsnachteil aufgrund einer begrenzten Abbildung ihrer Versorgungssituation in Sozialgesetzgebung und -rechtsprechung entstehen.

Im Begutachtungsleitfaden werde die palliative Versorgungssituationen bislang nicht explizit berücksichtigt, auch wenn sie auf Seite 39 angerissen worden sei.

In der Sozialgesetzgebung seien im für die Begutachtung genannten § 27 SGB V die grundsätzlichen Behandlungsziele der Palliativmedizin unzureichend berücksichtigt. Entgegen der kurativen Medizin liege der Schwerpunkt der Behandlung in der Palliativmedizin in der Behandlung und Vermeidung von belastenden Symptomen. Dies geschehe nicht mit dem Ziel der Lebensverlängerung, sondern dem Erhalt oder der Verbesserung der Lebensqualität. Die in § 27 SGB V genannten Behandlungsziele für die Arzneimitteltherapie (Erkennung einer Krankheit, Heilung, spürbare Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, Verhütung der Verschlimmerung) hätten in der palliativmedizinischen Versorgung keine oder nur eine untergeordnete Relevanz. Sie können also nicht als sinnvolles Kriterium für die Bewertung einer Therapie verwendet werden.

Ein weiterer Nachteil entstehe durch die bislang enge Beurteilung des Begriffs „lebensbedrohliche Erkrankung“ entsprechend § 2 Absatz 1a SGB V. Von einer akuten Notstandslage werde in der Rechtsprechung bisher kaum ausgegangen.

Wenn doch, wie im Fall von onkologischen Patientinnen und Patienten in weit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium, scheitere die Kostenübernahme oft an der Anforderung, dass die Arzneimittel auf den Verlauf der Erkrankung selbst und nicht lediglich auf die Symptome einwirken müssen; eine rein palliative Wirkung wird also nicht als ausreichend angesehen (vgl. BSG vom 13. 10.2010; Az.: B 6 KA 48/09 R).

Zudem sei davon auszugehen, dass in der Sozialrechtsprechung palliativmedizinische Fälle bislang unterrepräsentiert sind. Dies liege zum einen daran, dass betroffene Patientinnen und Patienten erst am Lebensende, d. h. in den letzten Tagen bis Wochen eine palliativmedizinische Behandlung erhalten und nicht mehr klagen können, da sie bereits verstorben seien. Zum anderen handele es sich bei vielen palliativmedizinischen Therapien nicht um hochpreisige Medikamente.

Eine zusätzliche Hürde in der zulassungsüberschreitenden Versorgung zulasten der GKV stellten die geforderten Daten zur Bewertung der Wirksamkeit einer Off-Label-Therapie dar.

Bei Palliativpatientinnen und -patienten müssten die Kriterien Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität der Behandlung gleichermaßen gelten. Diese seien jedoch im Kontext der palliativen Versorgungssituationen zu bewerten.

Die geforderten wissenschaftlichen Daten seien jedoch selbst für anerkannte Therapien oftmals nicht verfügbar und in vielen Fällen auch nicht zu erwarten. Dies liege zum einen an den Herausforderungen von Forschung am Lebensende - sowohl aus methodischer als auch aus ethisch-moralischer Sicht. Gleichzeitig sei eine Vielzahl der palliativmedizinisch eingesetzten Arzneimittel bereits seit vielen Jahren auf dem Markt erhältlich, das Interesse der pharmazeutischen Hersteller an Forschung in diesem Bereich daher mutmaßlich gering.

Das Nebenwirkungsspektrum dieser Substanzen sei meistens gut bekannt. Zugelassene Indikationen seien nicht selten ähnlich den palliativmedizinisch relevanten; eine Zulassung für den Palliativbereich bestehe jedoch nicht.

Anhand der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Palliativpatientinnen und -patienten könnten einige Herausforderungen gut illustriert werden. Kein auf dem deutschen Markt befindliches Antiemetikum sei explizit für die Behandlung von Palliativpatientinnen und -patienten zugelassen. Die Antiemetika mit einer allgemeineren Zulassung (Metoclopramid, Domperidon, Dimenhydrinat) seien in ihrer Anwendungsdauer eng begrenzt. Für Domperidon stehe zudem keine parenterale Darreichungsform mehr zur Verfügung, was die Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit Schluckstörungen, beispielsweise in der Sterbephase, erschwere. Wenn die Behandlung mit diesen drei Antiemetika unzureichend oder unverträglich sei, kämen u. a. die Antiemetika Granisetron und Ondansetron in Betracht. Diese seien zur antiemetischen Therapie zugelassen, allerdings in anderen Patientenpopulationen. Einschränkungen von Zulassungen aufgrund von Sicherheitsbedenken seien im Kontext der sehr begrenzten Lebenszeit u. U. anders zu bewerten.

Der Anwendungszeitraum für Metoclopramid wurde aufgrund des Risikos irreversibler Spätdyskinesien 2013 auf 5 Tage begrenzt. Die Relevanz dieser Nebenwirkung sei in der Palliativpopulation aufgrund der begrenzten Lebenserwartung jedoch gering.

Für Cannabis sei bereits vor mehreren Jahren trotz mangelnder Datengrundlage ein Versorgungsrahmen geschaffen worden, der zudem andere Bewertungsgrundlagen für Palliativpatientinnen und -patienten berücksichtigt.

Die Vorschrift des § 31 Absatz 6 SGB V stelle hinsichtlich Cannabis und entsprechender Arzneimittel eine patientinnen- und patientenfreundliche Weiterentwicklung der Voraussetzungen des § 2 Absatz 1a SGB V dar, die einen Einsatz bereits ermöglicht, wenn der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt zur Verfügung stehende Behandlungsalternativen nicht zumutbar erscheinen; der Einsatz werde auch möglich, wenn nur eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Behandlung schwerer Symptome der Erkrankung bestehe.

Eine gesonderte Berücksichtigung der Erkrankungs- und Versorgungssituation von Palliativpatientinnen und -patienten erscheine aus Sicht der DGP absolut notwendig.

Bewertung:

Maßgeblich für die Begutachtung durch den Medizinischen Dienst sind die derzeit geltenden gesetzlichen und untergesetzlichen Normen sowie die für den Begutachtungsanlass maßgebliche höchstrichterliche Rechtsprechung. Eine eigene Interpretation der gegebenen Normen kann durch den Medizinischen Dienst nicht erfolgen.

Durch den § 31 Absatz 6 SGB V wurde ein „Systembruch“ in das Leistungsrecht der GKV eingeführt, nach dem für eine Versorgung mit Cannabis andere Maßstäbe angelegt werden als für alle anderen Arzneimittel, die zunächst einmal als notwendige Voraussetzung für eine Erstattungsfähigkeit eine Zulassung aufweisen müssen. Dieses trägt gerade bei sensiblen Patientengruppen wie den Palliativpatientinnen und -patienten dem besonderen Patientenschutz Rechnung. Eine Übertragbarkeit der Kriterien des § 31 Absatz 6 SGB V auf andere Begutachtungsanlässe ist den Medizinischen Diensten nicht möglich. Dieses bedarf gesetzlicher Klärungen, die nicht im Aufgabenbereich der Medizinischen Dienste liegen.

Durch den Stellungnehmer wird auf eine Lücke im § 27 SGB V für Palliativpatientinnen und -patienten hingewiesen. Die Versorgung dieser Patientengruppe werde in § 27 SGB V nicht abgebildet. Auch hier ist diese Lücke beim Gesetzgeber zu adressieren. Es sei jedoch vom Medizinischen Dienst darauf verwiesen, dass gerade auch im § 27 SGB V als Behandlungsziel die Linderung von Krankheitsbeschwerden als maßgebliches Kriterium mitaufgeführt wird. Die Verbesserung der Lebensqualität am Lebensende als wesentliches und nicht wegzudiskutierendes Behandlungsziel in der Palliativversorgung wird über dieses Kriterium hinreichend abgebildet und würde entsprechend gutachterlicherseits durch den Medizinischen Dienst auch mit den bisherigen Ausführungen in der BGL anerkannt.

Die Rechtsprechung hat tatsächlich die Bewertungsgrenzen für das Vorliegen einer akut lebensbedrohlichen oder wertungsgemäß gleichgestellten Erkrankung sehr eng gefasst, da der § 2 Absatz 1a SGB V eine Ausnahmesituation darstellt. Bei einer Palliativbehandlung mit einer sehr überschaubaren weiteren Lebenszeit und mit einem erwartbar einzutretenden Ereignis ist in der Regel dieses Kriterium jedoch erfüllt.

Tatsächlich wird, bezogen auf das Evidenzkriterium höchstrichterlich, postuliert, dass bei einer Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung die nicht ganz fernliegende Aussicht auf einen durch das Arzneimittel erreichbaren Heilungserfolg ausreiche, dieses aber nur gelte, wenn das Arzneimittel auf die lebensbedrohliche Erkrankung selbst einwirkt. Es genüge nicht, dass der Einsatz des Arzneimittels darauf ausgerichtet sei, die weiteren Auswirkungen der Erkrankung beziehungsweise ihrer Behandlung abzumildern (BSG-Urteil vom 13. Oktober 2010, Az.: B 6 KA 48/09 R). Die Aussagen aus diesem Urteil, die eindeutig und unmissverständlich sind, können vom Medizinischen Dienst nicht ignoriert und auch nicht in ihrer Aussagekraft überwunden werden. Die daraus resultierende mangelnde Anwendbarkeit in einzelnen medizinischen Fachbereichen kann lediglich durch eine Gesetzesänderung oder eine weitere Befassung mit dieser Thematik durch Gerichte überwunden werden.

2.4 GKV-Spitzenverband (GKV-SV)

2.4.1 Empfehlender Charakter in Fachinformationen

Inwieweit Aussagen der Fachinformation mit „empfehlendem Charakter“ „regulative Funktion“ und damit Auswirkung auf die Reichweite der Zulassung haben, ist u.E. eine Frage der Auslegung im Einzelfall. Dabei gelten die allgemeinen Auslegungsregeln, wobei bspw. die ggf. anhand des EPAR nachvollziehbare Genese der Formulierung eine Rolle spielen kann. Von zwei regulativen Aussagen gehen ausdrückliche, spezifische Angaben grundsätzlich vor.

Es sollte klarstellend aufgenommen werden, dass Abschnitt 4.1 der Fachinformation Abschnitt 5.1 stets vorgeht. Dazu heißt es in EMA/CHMP/483022/2019:

„It is important to note that any supplementary data provided in section 5.1 is to be considered as additional information aiming to provide further details on the scientific basis of the indication, as presented in section 4.1; it cannot constitute a new indication nor can it be interpreted as a restriction to the indication (e.g. in terms of population characteristics included in clinical trials or possible use in combination therapy).“¹⁴

Weiter heißt es:

„In addition, section 4.2 should correlate with section 4.1 in clearly specifying dose recommendations for the entire population covered by the indication. Dose recommendations for populations not included in 4.1 should not be given.“¹⁰

Der GKV-SV formuliert aus diesem Grunde folgenden Änderungsvorschlag:

Grundsätzlich sind die Angaben in der Fachinformation verbindlich für die Fragestellung, ob ein Off-Label- oder In-Label-Use vorliegt. Für Aussagen der Fachinformation, die als „Empfehlungen“ formuliert sind, ist im Einzelfall zu prüfen, ob ihnen in der Gesamtschau eine regulative Funktion zukommt und ob sie damit Auswirkung auf die Reichweite der Zulassung haben. Der Gegenstand einer Zulassung umfasst grundsätzlich alles, was von der Zulassungsbehörde geprüft und in den Zulassungsbescheid und in der Fachinformation in die Angaben zum Anwendungsgebiet oder zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Eingang gefunden hat. Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation können diese Angaben,

¹⁰ EMA, EMA/CHMP/483022/2019: Wording of therapeutic indication. A Guide for Assessors of Centralised Applications, 21 October 2019; abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/wording-therapeutic-indication-guide-assessors-centralised-applications_en.pdf; Zugriff vom 16.11.2023

insbesondere die zugelassene Indikation gemäß Abschnitt 4.1, weder beschränken, noch erweitern.¹¹

Falls die Angaben zu 4.1 Anwendungsgebiet und 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Diskrepanzen aufweisen, ist in der Gesamtschau der Angaben, ggf unter Zuhilfenahme des englischsprachigen Textes der Fachinformation und der Bewertungsberichte zu ermitteln, ob bzw. inwieweit eine Anwendung im diskrepanten Teil des Anwendungsgebiets von der Zulassung umfasst ist. Ausdrückliche, spezifische Angaben gehen dabei regelmäßig vor. Ist ein Arzneimittel zum Beispiel gemäß Anwendungsgebiet nur für eine Kurzzeitbehandlung zugelassen, stellt eine längere Anwendung dann keinen Off-Label-Use dar, wenn in der Fachinformation in 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung **ausdrücklich** ausgeführt wird, dass „in bestimmten Fällen“ eine „über die maximale Behandlungsdauer hinausgehende Behandlung erforderlich sein“ kann. Ist dagegen bei einer speziellen Personengruppe ein Einsatz in der Fachinformation ausdrücklich „nicht empfohlen“, stellt die Anwendung hier regelhaft einen Off-Label-Einsatz dar.

Bewertung:

Die Änderungsvorschläge des GKV-SV wurden farblich markiert. Zu diesen wird im Einzelnen Stellung genommen.

1. Der eingefügte Satz führt nicht zu einer weiteren Klarstellung. Aus diesem Grund wurde er in den BGL nicht übernommen.
2. Der Textvorschlag wird übernommen.
3. Der Begriff sorgt für eine Klarstellung und wird entsprechend übernommen.
4. Der eingefügte Satz ist zwar unschädlich, führt jedoch nicht zu einer weiteren Klarstellung. Aus diesem Grund wurde er in den BGL nicht übernommen.

¹¹ EMA, EMA/CHMP/483022/2019: Wording of therapeutic indication. A Guide for Assessors of Centralised Applications, 21 October 2019; abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/wording-therapeutic-indication-guide-assessors-centralised-applications_en.pdf; Zugriff vom 16.11.2023

2.4.2 Relative Kontraindikation

Aus Gründen der Verständlichkeit und Klarheit wird eine redaktionelle Umformulierung vorgeschlagen.

Der GKV-SV formuliert aus diesem Grunde folgenden Änderungsvorschlag:

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.

Bewertung:

Der Argumentation des GKV-SV kann weitestgehend gefolgt werden.

Da sich über diese Textpassage jedoch Diskussionen ergeben haben, wird auch klargestellt, wie der Wunsch der/des Versicherten zu bewerten ist. Die/Der Versicherte kann ein alternatives Arzneimittel nur mit einer medizinischen Begründung ablehnen, die in seiner Aussagekraft gutachterlicherseits zu bewerten ist.

Der Text wird wie folgt verändert:

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 darlegt, dass diese ausgeschlossen ist oder die/der Versicherte den Einsatz objektiv (medizinisch) begründet ablehnt.

2.4.3 Eindeutigkeit von Ergebnissen

Im Begutachtungsleitfaden sollte der Gutachter angehalten werden, sein Ergebnis eindeutig zu formulieren. Erfahrungen unserer Mitgliedskassen zeigen, dass in den Empfehlungen/Ergebnissen der Gutachten des MD teilweise sozialrechtliche und medizinische Empfehlungen auseinanderfallen oder das Ergebnis des Gutachtens nicht eindeutig formuliert wird (mit Formulierungen wie „unter Umständen“). Für die weitere Bearbeitung des Falles durch die Krankenkasse ist ein eindeutiges Ergebnis von großer Bedeutung. Fehlen dem Gutachter fallrelevante Informationen, kann dies auch die Feststellung sein, dass der Fall anhand der vorhandenen Unterlagen nicht beurteilt werden kann.

Bewertung:

Ein eindeutiges Ergebnis ist bei den komplexen Fragestellungen nicht immer möglich. Dieses wird an verschiedenen Beispielen in der Begutachtungspraxis deutlich.

Es öffnen sich hierüber zum Beispiel therapeutische Versorgungslücken, bei denen trotz Alternativlosigkeit die Evidenzlage für eine sozialmedizinische Empfehlung nicht ausreichend ist oder aber die Alternative nicht an die Wirksamkeit des beantragten Arzneimittels heranreicht.

Die sozialmedizinischen Voraussetzungen sind in diesen Fällen nicht erfüllt. Es gibt jedoch eine medizinische Rationale, das beantragte Arzneimittel einzusetzen. Dieser Sachverhalt muss den Krankenkassen für einen sachgerechten Leistungsentscheid mitgeteilt werden. Es kann zwar ein eindeutiges sozialmedizinisches Votum gegeben werden, jedoch ist der Sachverhalt an sich nicht eindeutig. Ein rein sozialmedizinisches Ergebnis führt hier dazu, dass eine sachgerechte Bearbeitung eben den Krankenkassen nicht möglich ist, um auf Basis der Informationen aus dem Gutachten zu einer Fallentscheidung zu gelangen.

2.5 Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie (GAA)

2.5.1 Off-Label-Use im Alter

Es wird der Hinweis gegeben, dass in der Quelle 24 keine Aussage zu finden ist, die den adressierten Zeilen entspricht. Daher Empfehlung, die Quellenangabe zu konkretisieren bzw. zu überprüfen.

Bewertungen:

Der betreffende Beleg findet sich wieder in der Quelle unter TOP 8 „Antihistaminika der 1. Generation mit sedierender Wirkung“.

2.5.2 Teilweise Versagung der Zulassung

Es wird die Frage gestellt, ob es sich hierbei um eine Handlungsvorgabe für den Gutachter handle. D.h. wenn folgende Bedingung erfüllt ist, darf eine Kostenübernahme nicht erfolgen:

„Eine teilweise Versagung beziehungsweise negative Nutzen-Risiko-Bewertung für eine Teilindikation durch die zuständige Zulassungsbehörde kommt aus sozialmedizinischer Sicht einer abgelehnten Zulassung für dieses Anwendungsgebiet gleich und eine Kostenübernahme kommt nach gefestigter BSG-Rechtsprechung nicht in Betracht.“

Es werden ferner die Fragen gestellt, ob der Gutachter prüfen soll, ob dies für die beantragte Kostenübernahme zutreffen könnte und wie der Gutachter an solche Informationen kommen kann. An einige Stellen im Leitfaden findet man Hinweise, wo man was recherchieren kann, hier fehlt es.

Bewertung:

In einem Stellungnahmeverfahren können an die Leitfadenerstellenden adressierte Fragen nicht beantwortet werden. Vielmehr ist eine Auseinandersetzung mit dem Leitfaden an sich notwendig.

Begutachtungsleitfäden entsprechen in ihrer Wertigkeit keinen Begutachtungsanleitungen, die Richtliniencharakter haben. Jedoch haben sie einen verbindlichen Charakter, der über die Verabschiedung in der Konferenz der Leitenden Ärztinnen und Ärzte als höchstes Fachgremium der Medizinischen Dienste dokumentiert wird.

Der Zulassungsstatus eines Arzneimittels ist durch die Gutachterinnen und Gutachter der Medizinischen Dienste in jedem Fall zu prüfen, da ansonsten eine sachgerechte Bearbeitung nicht möglich ist. Hierbei wird nicht allein darauf abgestellt, die Fachinformationen zu Rate zu ziehen, sondern auch die betreffenden Dokumentationen der Bundesoberbehörden, der europäischen Zulassungsbehörde, aber auch der pharmazeutischen Unternehmer, gegebenenfalls sind diese anzufragen. Ausführungen in einem allgemeingültigen Begutachtungsleitfaden sind hierzu nicht möglich, sondern obliegen der Schulung durch die entsprechenden Fachvorgesetzten in den Medizinischen Diensten.

2.5.3 Aufhebung der Sperrwirkung

Auch hier die Frage, wie man ggf. an solche Informationen kommen kann.

Bewertung:

Es wird auf 2.5.2 verwiesen. Zur Aufhebung der Sperrwirkung ist eine eigene Literaturrecherche notwendig.

2.5.4 Off-Label-Use in Leitlinien

Es wird empfohlen ein Beispiel einzufügen, an denen eine Leitlinie den Off-Label-Einsatz eines Arzneimittels empfiehlt.

Bewertung:

Der Begutachtungsleitfaden hat eine Gültigkeit, die gegebenenfalls über die Gültigkeit der als Beispiel aufgeführten Leitlinie hinausgeht. Ein entsprechendes Beispiel ist dann nach der Aktualisierung der Leitlinie gegebenenfalls nicht mehr auffindbar. Außerdem kann ein in der Leitlinie nicht erkennbarer Off-Label-Gebrauch durch eine Zulassungserweiterung zu einem zulassungsumfassenden Einsatz führen. Durch die Benennung eines Beispiels würden hier gegebenenfalls Gutachterinnen und Gutachter in die Irre geführt, so dass dann eine sachgerechte Bearbeitung des Auftrags erschwert wird.

2.5.5 Verweis bei zulassungsüberschreitenden Einsatzes eines Arzneimittels.

„Ein Verweis auf das Arzneimittel ist regelhaft nicht möglich.“

Der Stellungnehmende kann den Bezug nicht klar erkennen und empfiehlt aus diesem Grund das Einfügen eines weiteren erläuternden Satzes.

Bewertung:

Der Satz ist im Kontext mit dem vorangestellten Absatz zu sehen. In dem vorangestellten Absatz wird ausgesagt:

„Ein anderes Arzneimittel, das ebenfalls zulassungsüberschreitend eingesetzt werden soll, kann allenfalls unter Umständen als Alternative benannt werden, wenn für dieses Arzneimittel die Kriterien für eine Kostenübernahme bei verfassungskonformer Auslegung des Leistungsrechts der GKV im Notstand erfüllt sind und die Evidenz für das vorgenannte Arzneimittel besser als für das beantragte Arzneimittel ist.“ (Seite 34, Zeilen 15-19)

Die Ausführungen von Seite 34, Zeile 20, dass ein Verweis auf das Arzneimittel regelhaft nicht möglich sei, verdeutlichen, dass auch in den Fällen, die auf Seite 34, Zeilen 15-19 skizziert werden, diese zulassungsüberschreitenden Alternativen keine Einschränkungen für den Antrag darstellen. Dieses wird jedoch in seiner Aussagekraft in der bestehenden Fassung des Begutachtungsleitfadens tatsächlich nur unzureichend deutlich, so dass eine Änderung der Seite 34, Zeile 20 notwendig erscheint.

Der dort stehende Satz wird ersetzt durch:

In diesen Fällen kann ein entsprechender Hinweis in das Gutachten aufgenommen werden. Das ebenfalls nur zulassungsüberschreitend einsetzbare Arzneimittel kann jedoch nicht als Alternative zu dem beantragten Arzneimittel benannt werden.

2.5.6 Mitwirkungspflichten bei Operationen

Es werden die Fragen gestellt, ob hier nur eine bestimmte OP gemeint sei. Jede Narkose sei risikobehaftet. Es sollten Quellenangaben erfolgen.

Bewertung:

Hinweise darauf, dass nur bestimmte Operationen adressiert seien, finden sich bei einer entsprechenden Recherche nicht. Es wird jedoch beispielsweise darauf adressiert, dass die Amputation eines Fingers einen erheblichen Eingriff in die körperliche Unversehrtheit darstellt.

Dem Hinweis, eine Quellenangabe einzufügen, kann gefolgt werden. Die Aussagen in der BGL tragen den Ausführungen von Mrozyński SGB I, 6. Aufl. 2019, SGB I § 65 Rn. 15-23a Rechnung.

2.5.7 Patientenrelevante Endpunkte

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).

Es wird vorgeschlagen, den Satz ohne doppelte Verneinung zu formulieren und eine Quellenangabe zu machen. Ferner wird die Frage gestellt, ob an dieser Stelle die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gemeint sei.

Bewertung:

Auf die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird an dieser Stelle nicht abgestellt, zumal es sich auch um Aussagen zu notstandsähnlichen Fallkonstellationen handelt und die frühe Nutzenbewertung lediglich die wirtschaftliche Verordnungsweise sicherstellen soll, jedoch keinen Bezug zum § 2 Absatz 1a SGB V aufweist.

Die getroffenen Aussagen beruhen auf § 35 Absatz 1b SGB V (Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel) sowie IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 7.0, 19.09.2023.

Die Quellenangaben werden in die BGL übernommen.

2.6 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)

2.6.1 Off-Label-Use bei Dosisreduktionen

In den Fachinformationen werden reduzierte Dosierungen – wenn überhaupt – nur bei unerwünschten Wirkungen, eingeschränkter Nierenfunktion und manchmal bei bestimmten Altersgruppen empfohlen. Damit stellt auch jede Deeskalation einer Therapie einen Off-Label-Use dar, obwohl diese den Grundsätzen „nil nocere“ oder „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ folgt. In der Rheumatologie werden erreichte Remissionen aber oft auch erhalten, wenn die Therapie in der Dosis reduziert wird. Die Möglichkeit einer Dosisreduktion sollte nicht durch grundsätzliche Einstufung einer solchen als Off-Label-Therapie erschwert werden.

Bewertung:

Ein Off-Label-Use umfasst jede Anwendung eines Arzneimittels, die nicht durch die Zulassung abgedeckt ist und daher nicht mit der Fachinformation übereinstimmt. Hierzu zählt auch die Dosis.¹² Die in dem Begutachtungsleitfaden adressierten Anlässe umfassen dabei jedoch Beantragungen eines solchen Einsatzes. Die durch die DGRh benannte Fallkonstellation ist regelhaft nicht Gegenstand von Begutachtungen durch den Medizinischen Dienst.

2.6.2 Alternativen bei gleichem Wirkprinzip oder Kombinationen

1. Häufig stehen eine ganze Reihe von Substanzen mit gleichem Wirkprinzip zur Verfügung (Beispiel: 5 verschiedene TNF-Inhibitoren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis). Es hat sich gezeigt, dass bei erfolglosem Einsatz einer Substanz die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung mit einer anderen Substanz des gleichen Wirkprinzips deutlich reduziert ist.

2. Einige Substanzen entwickeln ihre volle Wirkung nur in Kombination mit einer anderen Substanz (Beispiel: Abatacept in Kombination mit Methotrexat bei rheumatoider Arthritis). Treten beim Kombinationspartner (im obigen Beispiel Methotrexat) signifikante Nebenwirkungen auf, sollte die Substanz, die den Kombinationspartner benötigt (im Beispiel Abatacept), nicht mehr als Standardtherapie angesehen werden.

Formulierungsvorschlag:

Ein Off-Label-Use kann nur befürwortet werden, wenn eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung zulasten der GKV nicht zur Verfügung steht beziehungsweise diese **oder eine Behandlung mit gleichem Wirkprinzip** bereits erfolglos durchgeführt wurde.

¹² „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).“ (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 06.03.2024])

Ein Off-Label -Use kann ebenfalls befürwortet werden, wenn eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung zulasten der GKV wegen Kontraindikationen oder nachvollziehbaren Nebenwirkungen, die eine weitere Anwendung der Standard-Arzneimitteltherapie ausschließen, nicht infrage kommt. Dies gilt auch, wenn ein Medikament nachweislich nur in Kombination mit einem anderen Medikament, das aber wegen Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt werden kann, eine ausreichende Wirkung erzielt.

Bewertung:

1. Dem Einwand kann nicht gefolgt werden, da nicht unbedingt Arzneimittel, die mit dem gleichen Wirkprinzip eingesetzt werden, nicht untereinander ausgetauscht werden könnten, wenn ein Arzneimittel nicht verträglich wäre. Die Beurteilung, ob innerhalb eines Wirkprinzips ein Wechsel des Arzneimittels sinnvoll ist, ist eine medizinische Entscheidung, die selbstverständlich im Gutachten diskutiert werden, beispielsweise ist bei der Gabe von Opiaten eine Opiatrotation üblich und sinnvoll, jedoch können bei Unverträglichkeit nicht sämtliche Opiate gegeben werden, bis auf eine andere Wirkstoffgruppe ausgewichen wird.

2. Eine derartige Einschränkung muss sich selber aus der Fachinformation ergeben. Wenn das Arzneimittel nur in Kombination angewandt werden kann, scheidet es in der Monotherapie, wenn der Kombinationspartner ausscheidet. Dem Einwand kann entsprechend nicht gefolgt werden.

2.6.3 Off-Label-Use von „Alt“-Arzneimitteln

Einige „alte“ Substanzen (Hauptvertreter Methotrexat), werden in der Rheumatologie seit Jahrzehnten erfolgreich nicht nur gemäß Zulassung bei rheumatoider Arthritis und Psoriasisarthritis eingesetzt, sondern gemäß aktuellen nationalen und internationalen Therapieempfehlungen und Leitlinien der wissenschaftlichen Fachgesellschaften auch bei vielen weiteren rheumatologischen Erkrankungen. Dies erfolgt nicht zuletzt, weil hierdurch Glucocorticoide eingespart und deren Folgeschäden vermieden werden können. Wie bei den meisten Medikamenten dieser Generation (Mitte der 1980er Jahre) existiert jedoch für deren Einsatz in diesen Indikationen nicht immer wissenschaftliche Evidenz auf Niveau von Phase III-Studien. Von Vorteil ist die große Erfahrung, welche bezüglich Wirkung und Therapiesicherheit für diese Medikamente bestehen. Auch die Wirtschaftlichkeit mit moderaten Therapiekosten gegenüber denen von „modernen“ Biologika, die auch für die anderen rheumatologischen Indikationen zunehmend als Therapiealternativen konventioneller antirheumatischer Therapien zur Verfügung stehen und für die gute Zulassungsstudien vorliegen, ist ein wichtiger Grund, diese teuren Therapien erst dann einzusetzen, wenn konventionelle Therapien ausgeschöpft sind.

Bewertung:

Die Ausführungen der DGRh sind nachvollziehbar. Die Voraussetzungen für den Off-Label-Use bei einer schwerwiegenden Erkrankung, die auch die zulassungsreife Datenlage umfassen, wurden durch die Rechtsprechung definiert. Diese Datenlage wurde über das Bundessozialgericht in gefestigter Rechtsprechung manifestiert.¹³ Eine andersartige Interpretation der Urteile steht dem Medizinischen Dienst nicht zu.

2.6.4 „Begutachtungsbefreiung“

Ein anderes Arzneimittel, das ebenfalls zulassungsüberschreitend eingesetzt werden soll, kann allenfalls unter Umständen als Alternative benannt werden, wenn für dieses Arzneimittel die Kriterien für eine Kostenübernahme bei verfassungskonformer Auslegung des Leistungsrechts der GKV im Notstand erfüllt sind und die Evidenz für das vorgenannte Arzneimittel besser als für das beantragte Arzneimittel ist.

Formulierungsvorschlag als Ergänzung nach vorherigem Absatz:

Wenn der Gutachter bzw. der behandelnde Facharzt auf diese Weise den Einsatz einer leitlinien-empfohlenen Standardtherapie empfiehlt, welche ebenfalls Off-label-Use darstellt, muss diese keine gesonderte Beantragung mehr durchlaufen, sondern gilt als sozialmedizinisch gerechtfertigt. Dies sollte so im Gutachten bzw. einer vergleichbar belastbaren Begründung festgestellt werden.

Beispiel: Beantragung von Anakinra zur Behandlung der rezidivierenden Perikarditis vor Einsatz von Colchicin. Ein erneutes zeitraubendes Antragsverfahren wird dem dringlichen Behandlungsbedarf der Patientinnen und Patienten nicht gerecht.

Bewertung:

Der Medizinische Dienst hat die Aufgabe, eine sozialmedizinische Empfehlung zum Sachverhalt abzugeben. Wenn die Krankenkasse im Einzelfall einen erneuten Gutachtenauftrag erteilt, wird dieser entsprechend bearbeitet.

¹³ BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 14/06 R, zu Cabergolin. Online:
<https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61101> [Zugriff am 06.03.2024]

Bei jedem Antrag handelt es sich um einen Einzelfall. Das bedeutet aber auch, dass jedes andere Arzneimittel, das bei gleicher Indikation bei dem gleichen Versicherten beantragt wird, einen erneuten Antrag darstellt und erneut geprüft werden muss.

Dabei kann der Gutachter Bewertungen aus einem Vorgutachten übernehmen, er kann jedoch nicht bloß erfüllte sozialmedizinische Voraussetzungen anerkennen.

2.6.5 Ergebnisdarstellung

Die Krankenkassen sind bei der Gewährung der Kostenübernahme einer Off-Label-Therapie nicht an die sozial-medizinische Stellungnahme des MD gebunden. Oftmals wird eine solche gewährt, obwohl die o.g. formalen sozialmedizinischen Kriterien nicht erfüllt sind (Beispiel: Behandlung eines schweren, aber nicht lebensbedrohlichen Chilblain-Lupus mit JAK-Inhibitoren - keine Behandlungsalternative aber Evidenz für Wirkung, nur nicht auf Niveau von prospektiver, randomisierter Studien). Die Krankenkassen haben keine eigene medizinische Expertise, um solche Entscheidungen zu treffen. Hier sollte vom MD eine Bewertung abgegeben werden, ob sich die klinische Problemsituation medizinisch nachvollziehen lässt.

Bewertung:

Es sei auf die Ausführungen unter 2.4.3 verwiesen.

2.6.6 Umgang mit seltenen Erkrankungen

In der Rheumatologie werden häufig seltene Erkrankungen diagnostiziert und behandelt. Beispiele sind autoinflammatorische Erkrankungen oder seltene Vaskulitiden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen sind randomisierte, kontrollierte Studien zur Erprobung medikamentöser Therapien nicht durchführbar. In Therapieleitlinien wird die beste verfügbare Evidenz zur Behandlung seltener Erkrankungen nach einem anerkannten, wissenschaftlichen Verfahren zusammengetragen und begründete Therapieempfehlungen abgeleitet. Diese sollten als Begründung zur Auswahl der in den Leitlinien empfohlenen Medikamente zur Behandlung der seltenen Erkrankungen ausreichen.

Bewertung:

Die Argumentation der DGRh ist nachvollziehbar, trägt jedoch in der sozialmedizinischen Beurteilung nicht. Wie bereits in dem Begutachtungsleitfaden ausgeführt, wurde über die EMA klargestellt, dass auch Arzneimittel für seltene Leiden folgerichtig im Wesentlichen den üblichen Zulassungsanforderungen unterliegen. Im Urteil vom 30.06.2009, Az.: B 1 KR 5/09 R, zu Methylphenidat grenzt das BSG die Empfehlungen in Leitlinien der Fachgesellschaften vom Leistungsrecht der GKV ab.¹⁴

Eine zulassungsreife Datenlage hat entsprechend auch bei seltenen Erkrankungen vorzuliegen. Der Gutachterin/dem Gutachter steht jedoch nach den Ausführungen aus 2.4.3 offen, genau auf diesen Umstand hinzuweisen.

2.7 AG Transgendermedizin der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Die AG Transgendermedizin geht davon aus, dass auch nach der Überarbeitung der BGL ein unveränderter Zugang zu Arzneimitteln zur Hormonbehandlung von Menschen mit Geschlechtsinkongruenz und Geschlechtsdysphorie bestehen bleibt. Grundlage hierfür sei die bestehende Begutachtungsanleitung zu geschlechtsangleichenden Operationen. Ferner verweist die stellungnehmende AG auf mehrere Urteile des Bundessozialgerichts (B 1 KR 9/12 R; B 1 KR 3/12 R; B 1 KR 11/12 R).

Hinweisen wolle die AG Transgendermedizin auch auf besondere Herausforderungen und Probleme bei der Anwendung der BGL bei Kindern und Jugendlichen im Teenageralter. Diese Patientengruppe werde durch den Entwurf der Begutachtungsrichtlinie nicht ausreichend abgebildet. Die Auslegung des Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Erwachsenen könne nicht in gleicher Weise bei Kindern und Jugendlichen angewandt werden.

Es sollte folgende Textpassage in dem Leitfaden abgebildet werden:

„Die Indikationsstellung und Durchführung einer Hormontherapie bei Menschen mit Geschlechtsinkongruenz bzw. Geschlechtsdysphorie erfolgt weiterhin nach den bestehenden Vorgaben des MDK und GKV-Spitzenverbandes unter Berücksichtigung der gültigen Leitlinien der Fachgesellschaften. Die Auslegung des Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Erwachsenen kann zudem nicht in gleicher Weise bei Kindern und Jugendlichen mit Geschlechtsinkongruenz bzw. Geschlechtsdysphorie angewandt werden, sondern erfolgt fachärztlich in einem interdisziplinären Kontext in Anlehnung an bestehende Leitlinien.“

¹⁴ Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/122821> [Zugriff am 18.04.2024]

Bewertung:

Der Anspruch auf eine Hormonbehandlung bei Versicherten mit einer Geschlechtsinkongruenz folgt den üblichen Off-Label-Kriterien. Eine andere Sichtweise wäre auch aus bestehenden gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen nicht ableitbar. Da jedoch die geschlechtsangleichenden Maßnahmen im Gesamtkontext der Behandlung gesehen werden, wird auch die Hormonbehandlung in diesem Gesamtkontext bewertet und nicht im Rahmen der üblichen Off-Label-Begutachtung.

Zur besonderen Situation bei Kindern und Jugendlichen sei auf die Bewertung unter Kapitel 2.1 verwiesen. Für die Anwendung von pubertätshemmenden Arzneimitteln hat der Medizinische Dienst eine entsprechende Arbeitshilfe erstellt, die sich auch mit der Haltung anderer in der Versorgung tätiger Ärztinnen und Ärzte deckt und den internationalen Diskurs abbildet.¹⁵

2.8 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

In dem Begutachtungsleitfaden werden nach der DGKJ die besonderen Probleme der Kinder und Jugendlichen nicht adressiert. Vor allem im Kindesalter, aber auch bei Jugendlichen bestehe häufig die Notwendigkeit einer zulassungsüberschreitenden Verordnung von Arzneimitteln, um in dieser Altersgruppe sachgerecht und den wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechend zu behandeln. Es bestehe insbesondere bei „alten“ Arzneimitteln eine Lücke bei den Zulassungen.

Wenn ausreichende Daten für den Einsatz bei Kindern in der wissenschaftlichen Literatur vorliegen, sei eine off-label-Anwendung gerechtfertigt, werde verschrieben und in der Regel auch von den Kostenträgern auf Kosten der GKV vergütet. Dies betreffe auch Indikationen, die nicht den gesetzlich vorgegebenen Kriterien entsprechen.

Nach der BGL erfolge die Bewertung zum Stand der Wissenschaft ausschließlich über die OLUE. Dieses sei in der Pädiatrie inadäquat. Sehr häufig stünden auch bei nicht schwerwiegenden Erkrankungen nur off-label Therapien zur Verfügung.

Die DGKJ fordere, dass Kinder von dem vorgelegten Leitfaden ausgenommen und in einem gesonderten Leitfaden betrachtet werden.

¹⁵ <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/145814/Genderdysphorie-Mehr-Zurueckhaltung-bei-der-Therapie-von-Kindern-mit-Pubertaetsblockern?rt=4225dda4d9f8cb1f4f283e66c3a7da99>, abgerufen am 19.04.2024

Bewertung:

Die besondere Situation bei Kindern und Jugendlichen ist dem Medizinischen Dienst bewusst. Der Dienst ist jedoch an die bestehenden gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen sowie die Rechtsprechung gebunden. Aus diesem Grund wird auf die Bewertung in Kapitel 2.1 verwiesen.

Zur Ergebnisdarstellung wird auf Kapitel 2.4.3 verwiesen.

Es ist nicht die Aufgabe des Medizinischen Dienstes, sozialrechtlich relevante Regelungen zu treffen, sondern auf diese Kriterien die Begutachtung abzustellen. Zuständig wären hierfür andere im System maßgebliche Institutionen.

Die Bewertung zum Stand der Wissenschaft wird nicht ausschließlich über die Off-Label-Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V beim BfArM durchgeführt. Vielmehr werden hier nur Aufträge, die über den G-BA eingegangen sind und später in die Anlage VI der AM-RL aufgenommen werden sollen, bearbeitet. Zu den konkreten Einzelfällen bewertet lediglich auf diesen Einzelfall bezogen die Einzelfallgutachterin/der Einzelfallgutachter des Medizinischen Dienstes den wissenschaftlichen Stand der Erkenntnis. Für die Bewertung werden neben den bestehenden Leitlinien auch Veröffentlichungen zum internationalen Diskurs herangezogen.

2.9 Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Nach Einordnung des Paul-Ehrlich-Instituts seien die dargelegten rechtlichen Zusammenhänge und Entscheidungskriterien im Prinzip zutreffend. Es gebe jedoch praktische Aspekte der Zulassung, die nicht ausreichend berücksichtigt worden seien und die für eine gute, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung von Patientinnen und Patienten als relevant erachtet würden.

Die Fachinformation spiegele den wissenschaftlichen Stand der Erkenntnis zum Zeitpunkt der Zulassung wider und beinhalte möglicherweise nicht den Wissensgewinn, der nach einer Zulassung erreicht werde. Es komme zum Beispiel vor, dass Kombinations-Chemotherapien, die sich als Standard in bestimmten onkologischen Indikationen etabliert hätten, nicht in den Fachinformationen der verschiedenen Einzelprodukte wiederfinden würden. Auch Dosierungsempfehlungen der Fachinformation für bestimmte Chemotherapeutika würden möglicherweise keine Anwendung in der klinischen Praxis mehr finden, da nach Zulassung verträglichere Regime entwickelt worden seien. Die Angaben der Fachinformation würden entsprechend nicht mehr dem medizinischen Standard entsprechen. Eine prominente Fokussierung auf die Fachinformation berücksichtige diesen Umstand nicht ausreichend.

Das Paul-Ehrlich-Institut berücksichtige aus diesem Grund nicht ausschließlich den Zulassungsstatus. Ein abweichendes Vorgehen würde auch von Ehtikkommissionen nicht akzeptiert, da die Teilnahme an klinischen Prüfungen nicht dazu führen dürfe, dass Therapien vorenthalten würden.

Das Paul-Ehrlich-Institut rege daher an, bezüglich der Bewertung einer Erstattungsfähigkeit einer Arzneimitteltherapie eine Überprüfung des medizinischen Standards klarer herauszuarbeiten, als dieses unter 2.3 bislang geschehen sei.

Bewertung:

Das maßgebliche Kriterium für die Bewertung des Medizinischen Dienstes kann lediglich der Zulassungsstatus von Arzneimitteln sei. Diese habe die Sicherheit, Qualität und Unbedenklichkeit in einem Zulassungsprozess bewiesen.

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.¹⁶ Ein Off-Label-Use umfasst damit jede Anwendung eines Arzneimittels, die nicht durch die Zulassung abgedeckt ist und daher nicht mit der Fachinformation übereinstimmt.

Nach § 32 AM-RL liegt eine zulassungsüberschreitende Anwendung im Sinne des § 35c Abs. 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.

Ein Abweichen von dieser Sichtweise steht den Gutachterinnen und Gutachtern des Medizinischen Dienstes nicht zu, da sie die Risiken einer anderslautenden Anwendung nicht überblicken können. Leitlinien haben keinen (unter-)gesetzlichen Charakter, sondern stellen Hilfestellungen der Fachgesellschaften dar, von denen die Ärztinnen und Ärzte mit Begründung abweichen können. Die Standardtherapie ergibt sich entsprechend auch 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 Fachexpertise, sondern auch der internationale Diskurs hinzuzuziehen.¹⁷ Besondere Bedeutung haben nichtsdestotrotz die Stellungnahmen der Fachgesellschaften, insbesondere ärztliche Leitlinien und Empfehlungen.¹⁸

¹⁶ „Off-label use: Use of a medicine for an unapproved indication or in an unapproved age group, dosage, or route of administration.“ (European Medicines Agency: Off-label use. Online: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use> [Zugriff am 06.03.2024])

¹⁷ BSG-Urteil vom 13.12.2005, Az.: B 1 KR 21/04 R, zu Kozijavkin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/26339> [Zugriff am 06.03.2024]

¹⁸ BSG-Urteil vom 19.11.1997, Az.: 3 RK 6/96, zu Hyperthermie

Bei den Dosierungsschemata muss sich sowohl die Versorgung als auch der Medizinische Dienst darauf verlassen, dass sich die Angaben in der Fachinformation nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse richtet und diese entsprechend angepasst werden. Ein Abweichen von der Dosierung hat beispielsweise für den verordnenden Arzt / die verordnende Ärztin auch haftungsrechtliche Relevanz, da bei einem Off-Label-Einsatz die Haftung nicht mehr beim pharmazeutischen Unternehmen liegt.

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 werden beziehungsweise werden sollen. Die in den Fachinformationen aufgeführten Kontraindikationen sind bindend und Warnhinweise sind in der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung zu beachten. Eine andere Sichtweise würde dazu führen, dass das als Alternative benannte Arzneimittel der Versicherten/dem Versicherten nicht als Regelleistung zur Verfügung stehen würde. Dieses würde zu einer Einschränkung in der Beurteilung zulasten der Versicherten führen. Dieses wäre nicht sachgerecht.

Die Fachinformation stellt aus Sicht des Medizinischen Dienstes ein behördlich geprüftes Dokument dar, das aus diesem Grund bindenden Charakter entfaltet, jede andere Sichtweise würde zu Nachteilen bei Versicherten führen, den Schutz selbiger nicht gewährleisten und die Arzthaftung im Off-Label-Use nicht berücksichtigen.

2.10 Gesellschaft für Virologie (GfV)

Der GfV ist der Bezug der BGL nicht klar. Auch werde eine Expertengruppe beim BMG benannt, auf die im Weiteren kein Bezug genommen werde. Es werde eine Begutachtungsfrist von 10 Wochen adressiert, diese sei im infektiologischen Bereich nicht praktikabel. Es könne entsprechend keine Zustimmung erfolgen.

Bewertung:

Die AWMF wurde gebeten, den Mitgliedsverbänden den Begutachtungsleitfaden zu übermitteln. Dieser Begutachtungsleitfaden hat keinen rechtlich bindenden Charakter, da er - anders als eine BGA - keinen Richtliniencharakter hat. Jedoch ist er eine verbindliche Arbeitshilfe für die Gutachterinnen und Gutachter der Medizinischen Dienste, konsentiert durch die Konferenz der Leitenden Ärztinnen und Ärzte. Die Stellungnehmer wurden aufgerufen, sich zu beteiligen, um einen sachgerechten BGL abbilden zu können.

Die adressierte Expertengruppe ist die Off-Label-Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V. Diese hat einen klar geregelten Auftrag. Deren Bewertung geht nach Beschluss des G-BA in die Anlage VI der AM-RL ein. Dieses ist klar in der BGL adressiert mit den Auswirkungen auf die Begutachtung für die Gutachterinnen und Gutachter.

Eine Bearbeitungsfrist von 10 Wochen ist in der BGL nicht hinterlegt, vielmehr richten sich die Fristen nach dem Patientenrechtegesetz und werden entsprechend verwaltungsrechtlich von den Krankenkassen berechnet.

2.11 Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)

Die DGKCH schließt sich der Stellungnahme der DGKJ an.

Bewertung:

Siehe 2.8.

2.12 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) und Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie

Der DGKJP ist bewusst, dass ein Leitfaden des MD die Rechtsprechung berücksichtigen muss. Dennoch weist sie darauf hin, dass eine strenge Auslegung der Indikation für off-label Use für das Fachgebiet der KJPP bzw. die Patienten zu großen Problemen führen würde, da z.B. eine vergleichbare Studienlage wie bei Zulassungen in den wenigsten Fällen vorliegt und dennoch Evidenz aus Studien verfügbar ist. Die DGKJP hat diesbezüglich den Gesetzgeber mehrfach aufgefordert, hier für Kinder die gesetzlichen Regelungen zu verändern und wird den Begutachtungsleitfaden zum Anlass nehmen, erneut auf den Gesetzgeber einzuwirken.

Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen (aufgrund der Schwere der Folgen und der Chronizität) gelten für die DGKJP i.d.R. als gleichgestellte Erkrankungen.

Zur den getroffenen Aussagen zur notwendigen zulassungsreifen Datenlage bei schwerwiegenden Erkrankung lege die Formulierung nahe, dass für die Kostenübernahme von off-label Medikamenten eine streng evidenzbasierte Datenlage – quasi eine Zulassungsreife – erforderlich ist. Dies könne für Kinder und Jugendliche mit psychischen Erkrankungen, die möglicherweise auf individuelle psychopharmakologische Behandlungsansätze angewiesen sind, hoch problematisch sein, da klinische kontrollierte (Zulassungs-) Studien fehlen und deren Durchführung für jede einzelne Altersstufe (Kinder/Jugendliche) und Indikation auch künftig nicht zu erwarten ist. Der vorgeschlagene Formulierungsvorschlag betone zwar weiterhin die Bedeutung wissenschaftlicher Evidenz, lasse jedoch Raum für eine umfassendere Bewertung der Behandlungsoptionen im Einzelfall der Kinder und Jugendlichen, unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse der Patienten und Verträglichkeit.

Formulierungsvorschlag:

Es müssen für erwachsene Patienten Erkenntnisse veröffentlicht sein, die einer zulassungsreifen Datenlage entsprechen und folgend über Nutzen und Risiko des Arzneimittels in dem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet zuverlässige und wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen. Der Wirksamkeitsnachweis muss den Kriterien der evidenzbasierten Medizin entsprechen. Für die Kostenübernahme von Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen müssen veröffentlichte Erkenntnisse vorliegen, die zuverlässige und wissenschaftlich überprüfbare Aussagen über den Nutzen und das Risiko des Arzneimittels in der nicht zugelassenen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liefern, z.B. Zulassungsstudien für dieses Medikament für die gleiche Indikation bei erwachsenen Patienten oder offenen Studien mit Wirksamkeitsnachweis bei Minderjährigen. Der Wirksamkeitsnachweis sollte den Standards der evidenzbasierten Medizin genügen.

Die DGKJP weist auch darauf hin, dass durch die folgenden Ausführungen die Interessen von psychisch kranken Kindern und Jugendlichen nicht hinreichend berücksichtigt werden:

„Ein narrativer Review, Publikationen von Fallserien oder von Fallberichten/Kasuistiken („case report“) reichen für eine Bewertung der Wirksamkeit und Qualität nicht aus, auch nicht publizierte Abstracts von Kongress-Präsentationen.“

Die Formulierung lege nahe, dass andere als Ergebnisse aus randomisiert-kontrollierten Studien oder systematischen Metaanalysen bzw. nachgewiesene individuelle Behandlungserfolge nicht als Evidenzbasis ausreichen, um die Kostenübernahme von off-label Medikamenten zu rechtfertigen. Dies könne problematisch sein für Kinder und Jugendliche, da es in vielen Fällen keine alternativen Behandlungsmethoden gebe, und die individuellen Bedürfnisse und Reaktionen auf Medikamente berücksichtigt werden müssen. Es solle die Notwendigkeit des Vorliegens zuverlässiger wissenschaftlicher Erkenntnisse betont werden, aber nicht ausgeschlossen sein, dass insbesondere für Kinder und Jugendliche Wirksamkeitsnachweise aus verschiedenen wissenschaftlichen Quellen oder Studien mit Personen anderer Altersstufen (z.B. Studienpopulation umfasst PatientInnen ab 16 Jahren, behandelt werden soll aber eine 15jährige Patientin) sowie individuelle Behandlungserfolge im Rahmen einer umfassenden Bewertung berücksichtigt werden können.

Die Fachinformation als Grundlage der Bewertung eines Off-Label-use liefere in Bezug auf Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter keine zuverlässigen Informationen: Die Angaben zum Alter und der Indikation in den Fachinfos seien nicht eindeutig. Zulassungsbeschränkungen seien unterschiedlich formuliert und unterschieden sich sogar teilweise für die gleichen Substanzen in Fachinfos unterschiedlicher Hersteller von Generika.

Als alternative Quelle könnte das „Kinderformularium.de“ als Referenzwerk für off-label use bei Kindern und Jugendlichen dienen.

Bewertung:

Die besondere Situation bei Kindern und Jugendlichen, auch und insbesondere mit psychischen Erkrankungen, ist dem Medizinischen Dienst bewusst. Der Medizinische Dienst ist jedoch an die bestehenden gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen sowie die Rechtsprechung gebunden. Aus diesem Grund wird auf die Bewertung in Kapitel 2.1 verwiesen.

Zur Ergebnisdarstellung wird auf Kapitel 2.4.3 verwiesen. Es ist nicht die Aufgabe des Medizinischen Dienstes, sozialrechtlich relevante Regelungen zu treffen, sondern nach diesen Kriterien die Begutachtung durchzuführen. Zuständig wären hierfür andere im System maßgebliche Institutionen.

Die Fachinformation stellt die Grundlage für die Fragestellung nach einem zulassungsüberschreitenden Einsatz dar, da sie ein behördlich genehmigtes Dokument abbildet. Allenfalls wären andere behördliche Dokumente wie der EPAR oder aber die Ausführungen in der AMIce-Datenbank heranziehbar. Diese sind aber bezüglich des Anwendungsgebietes mit der Fachinformation identisch, so dass diese Ausführungen unterbleiben konnten. Das Kinderformularium.de, das als mögliche Alternative benannt wurde, wird von der Universitätsklinik Erlangen betrieben und stellt damit keine behördlich geprüfte Datenbank dar, obwohl diese Datenbank sowohl in ihrer Aussagekraft als auch ihrer Gestaltung hervorragend ist.

2.13 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Die DGIM merkt an, dass die Diagnose an sich nicht infrage gestellt werden sollte. Die Entscheidung der Vertragsärztinnen und -ärzten sollte akzeptiert werden. Es könne zu strittigen Situationen kommen.

Nach Auffassung der DGIM sollten gut geplante investor initiated studies, die keine ausreichende Finanzierung für die Studienmedikation haben, zur Finanzierung durch die GKV berücksichtigt werden.

Es werde die Wertigkeit der Leitlinien infrage gestellt. Aktuelle Leitlinien sollten für ihren Gültigkeitszeitraum primär akzeptiert werden, da sie die einschlägige internationale Literatur berücksichtigen. Da Lehrbücher veraltet sein können, sollten sie nicht herangezogen werden, sondern die aktuellen Publikationen und die aktuellen Leitlinien.

Bei Widersprüchen sollte ein Expertenkreis konsultiert werden, ggf. unter Hinzuziehung von Patientenvertretern und Selbsthilfegruppen.

Bewertung:

Der Medizinische Dienst ist in seiner Begutachtung an die (unter-)gesetzlichen Maßgaben sowie die höchstrichterliche Rechtsprechung gebunden. Von diesen dort definierten Bedingungen kann der Medizinische Dienst nicht abweichen.

Die durch eine Vertragsärztin/einen Vertragsarzt gestellte Diagnose wird durch den Medizinischen Dienst in der Regel nicht infrage gestellt. Sollte die Diagnose jedoch nachweislich nicht hinreichend gesichert sein, ist es vor diesem Hintergrund nicht hinreichend möglich, die sozialmedizinischen Voraussetzungen hinreichend zu prüfen. Daher ist in diesem Fall eine weitere Diagnostik notwendig.

In dem BSG-Urteil vom 22.06.2022, Az.: B 1 KR 25/21 R¹⁹ wird auf die Vergütung im stationären Bereich verwiesen. Eine Krankenhausbehandlung wird solange bei Studienteilnehmern vergütet, wie eine stationäre Behandlungsbedürftigkeit aufgrund der Hauptdiagnose besteht. Die Übernahme der Studienmedikation ist bis auf die ambulanten Fälle nach § 35c Absatz 2 SGB V im ambulanten wie im stationären Bereich ausgeschlossen. Gegenstand der Begutachtungen nach dem Begutachtungsleitfaden Off-Label-Use sind nicht die Behandlungskosten allgemein, sondern lediglich Fragestellungen zur Übernahme der zulassungsüberschreitenden Arzneimittel.

Zur Stellung der Leitlinien wird ausführlich in der BGL Off-Label-Use ausgeführt. Hierzu ist eine gefestigte BSG-Rechtsprechung vorliegend.^{20,21,22} Diesen Ausführungen ist nichts hinzuzufügen.

¹⁹ BSG-Urteil vom 22.06.2022, Az.: B 1 KR 25/21 R, zur Vergütung von stationären Behandlungen im Rahmen einer Studie. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/172400> [Zugriff am 24.04.2024]

²⁰ BSG-Urteil vom 13.12.2005, Az.: B 1 KR 21/04 R, zu Kozijavkin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/26339> [Zugriff am 24.04.2024]

²¹ BSG-Urteil vom 19.11.1997, Az.: 3 RK 6/96, zu Hyperthermie

²² Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/122821> [Zugriff am 24.04.2024]

Prinzipiell ist der DGIM Recht zu geben, dass Lehrbücher veraltet sein können und nicht grundsätzlich zur Begutachtung herangezogen werden sollten. Unter dem adressierten Kapitel geht es jedoch darum, Kriterien für die Begutachtung zu indiziengestützten Hinweisen auf einen Behandlungserfolg zu definieren. Es wird hier auf niedrigem Evidenzniveau ein Nachweis verlangt, dass das beantragte Arzneimittel mehr nutzt als schadet. Um diesen Nachweis zu überprüfen und zu führen, können selbstverständlich auch Lehrbücher herangezogen werden, da sich auch hier Hinweise finden lassen, die durch andere recherchierbare Quellen nicht nachweisbar sind.

Zum Vorgehen bei Widersprüchen kann der Stellungnahme der DGIM ebenfalls nicht gefolgt werden. Aus § 275 SGB V ergeben sich die Bedingungen für die Beauftragung und Begutachtung durch den Medizinischen Dienst. Das von der DGIM benannte Verfahren ist in dieser Form nicht vorgesehen und auch nicht umsetzbar. Die Einzelfallgutachterinnen und -gutachter begutachten die Anträge vor dem Hintergrund der sozialmedizinischen Voraussetzungen.

2.14 Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK)

Ein Off-Label-Use müsse nach DGPK anhand mehrerer Kriterien begründet werden. Ein Kriterium davon sei, dass alle anderen Therapien nicht erfolgreich waren und es keine Alternativen gebe. Das sei aber nicht immer zweifelsfrei nachzuweisen oder nur mit invasiven Messverfahren (u. a. eine Herzkatheteruntersuchung) zu erreichen, die aber für die kindlichen und jugendlichen kardiologischen Patienten Risiken und Komplikationen bedeuteten und nicht beliebig häufig durchgeführt werden können. In Notfallsituationen werde man nicht erst Versuche mit anderen Therapien machen, sondern das erfolgversprechende Off-Label-Use-Medikament einsetzen müssen.

Das Verfahren gehe nach Einschätzung der DGPK grundsätzlich an der medizinischen Versorgungsrealität pädiatrischer Patienten vorbei.

Bewertung:

Siehe Bewertung zu 2.8

2.15 Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Chronisch fortgeschrittene Nierenerkrankungen seien laut DGfN in der Regel lebensbedrohlich und eine die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigende Erkrankung (A. Francis et al. Nat Rev Nephrol, 2024). Die Definition aus der BGL sei gut auf chronische Nierenerkrankheiten anzuwenden. Spätestens ab Stadium vier von fünf sei dieses der Fall. Es sei nicht nachvollziehbar, dass es zwei unterschiedliche Pfade für die Begutachtung geben soll, in einem eine „zulassungsreife“ Datenlage gefordert werde.

Diese sei eine sehr hohe Hürde, die oftmals nicht gegeben sei, insbesondere bei älteren Arzneimitteln und/oder bei verhältnismäßig kleinen Patientenkollektiven. Daher sollte dieser Pfad entfallen.

Bei kleineren Patientengruppen sollte bei gleichem Wirkmechanismus eines Medikaments eine Indikationserweiterung von Medikamenten einfacher ermöglicht werden.

Zum Beispiel leiden Nierentransplantatempfänger häufig unter einem anhaltenden Hyperparathyreodismus. Die Therapie mit Canacalcet sei dafür aber nicht zugelassen. Die Parathyreoidektomie sei die einzige Therapieoption. Dieses sei aber medizinisch nicht sinnvoll. Es sollten in solchen Fällen indiziengestützte Hinweise auf Behandlungserfolg ausreichend sein.

Bewertung:

Es wird auf die Bewertung zu 2.6.3 verwiesen.

Die unterschiedlichen Beurteilungen bei schwerwiegenden Erkrankungen und notstandsähnlichen Fallkonstellationen ergeben sich aus den unterschiedlichen Voraussetzungen, die sich aus dem BSG-Urteil vom 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R, zu Sandoglobulin²³ und dem § 2 Absatz 1a SGV ergeben. Danach wird bei einer schwerwiegenden Erkrankung eine zulassungsreife Datenlage gefordert, bei einer notstandsähnlichen Fallkonstellation ergibt sich ein abgestuftes Evidenzniveau, nach der die Therapie aber auf jeden Fall mehr nutzen als schaden soll.

²³ Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/1847> [Zugriff am 03.05.2024]