

Begutachtungsleitfaden

Arzneimittelversorgung: Hinweise zum Off-Label-Use

Stand: 24. Juni 2024

Sozialmedizinische Expertengruppe 6
„Arzneimittelversorgung“



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

Beschlussfassung

Der Begutachtungsleitfaden wurde am 24. Juni 2024 von der Konferenz der Leitenden Ärztinnen und Ärzte verabschiedet und zur Anwendung empfohlen.

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

Einer der häufigsten Anlässe für die Begutachtung im Einzelfall im Rahmen der Arzneimittelversorgung sind Anwendungen von zugelassenen Arzneimitteln außerhalb der Zulassung („off-label use“), insbesondere bei nicht indikationskonformem Einsatz.

Mit dem richtungsweisenden Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 wurde höchstrichterlich die Möglichkeit geschaffen, dass unter umschriebenen Ausnahmen Arzneimittel auch außerhalb der Zulassung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden können.

Der Gesetzgeber hat auf die Rechtsprechungen mit Schaffung von Regelungen für den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln reagiert, indem er Off-Label-Expertengruppen bei der Zulassungsbehörde eingerichtet hat und die Richtlinienkompetenz des Gemeinsamen Bundesausschusses erweitert hat.

Dennoch bleiben viele individuelle Fallgestaltungen, die der behandelnde Arzt, der Versicherte bzw. die Krankenkassen unter Einschaltung der Medizinischen Dienste lösen müssen.

Darüber hinaus hat sich die Rechtsprechung weiterentwickelt, insbesondere für extrem seltene Krankheiten und durch Aufgreifen des Beschlusses des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005. Der Gesetzgeber hat auch auf diesen sogenannten „Nikolaus-Beschluss“ reagiert und den § 2 Absatz 1a SGB V in die Sozialgesetzgebung eingeführt, nach dem Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung unter bestimmten Bedingungen Leistungen (nicht nur im Off-Label-Use) aus der GKV beanspruchen können, die ihnen ansonsten nicht offen ständen.

Höchstrichterlich wurden diese wegweisenden gesetzlichen Änderungen und Rechtsprechungen weiter konkretisiert, blieben im Kern jedoch unverändert.

Diese Konkretisierungen machten es aus Sicht der SEG 6 notwendig, die Hinweise zur Begutachtung von Arzneimitteln im Off-Label-Use zu überarbeiten.

Die hier vorgelegten Inhalte sollen den Gutachtern in den Medizinischen Diensten ihre schwierige Aufgabe im Spannungsfeld zwischen den Anliegen der Versicherten, den Auffassungen der behandelnden Ärzte zum medizinisch Gebotenen und den engen Grenzen der Rechtsprechung erleichtern und die Qualität und Einheitlichkeit der Begutachtung stärken.

Dr. Ernst Seiffert

Dr. Kerstin Haid

Sprecher der Leitenden Ärztinnen und Ärzte
der Gemeinschaft der Medizinischen Dienste

Leitende Ärztin
Medizinischer Dienst Bund

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----------|
| Vorwort | 3 |
| Inhaltsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 1 Einleitung | 8 |
| 2 Sozialmedizinische inhaltliche Grundlagen der Einzelfallberatung/-begutachtung | 9 |
| 2.1 Rechtliche Grundlagen..... | 9 |
| 2.1.1 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)..... | 9 |
| 2.1.1.1 § 11a Fachinformation | 9 |
| 2.1.1.2 § 21 Zulassungspflicht | 9 |
| 2.1.1.3 § 22 Zulassungsunterlagen | 10 |
| 2.1.1.4 § 29 Anzeigepflicht, Neuzulassung | 10 |
| 2.1.2 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) – GKV | 11 |
| 2.1.2.1 § 2 Leistungen | 11 |
| 2.1.2.2 § 35c Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln... .. | 11 |
| 2.1.3 Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung – Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)..... | 12 |
| 2.1.4 Grundsätze der BSG-Rechtsprechung | 13 |
| 2.1.5 Verfassungskonforme Auslegung der Regelungen des Leistungsrechts der GKV unter Berücksichtigung von § 2 Abs. 1a SGB V | 14 |
| 2.1.6 Geltungsbereich der rechtlichen Regelungen | 16 |
| 2.1.7 Singuläre Erkrankungen und seltene Erkrankungen | 17 |
| 2.2 Kriterien und Maßstäbe zur sozialmedizinischen Begutachtung zulassungsüberschreitend eingesetzter Arzneimittel..... | 18 |
| 2.3 Algorithmus der Begutachtung von Arzneimitteln im Off-Label-Use..... | 20 |
| 2.4 Erläuterung zu Kriterien und zum Raster der Begutachtung..... | 21 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.4.1 | Legende zu (1): Arzneimittel in Deutschland nicht indikationsbezogen zugelassen? | 21 |
| 2.4.2 | Legende zu (2): Diagnose gesichert? | 25 |
| 2.4.3 | Legende zu (3): Kein (unter-)gesetzlicher Ausschluss vorhanden? | 26 |
| 2.4.4 | Legende zu (4): Keine Regelung für das Arzneimittel in dem beantragten Anwendungsgebiet in der AM-RL Anlage VI? | 26 |
| 2.4.5 | Legende zu (5): Handelt es sich nicht um eine studienbedingte Medikation? | 27 |
| 2.4.6 | Legende zu (6): Lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung? | 27 |
| 2.4.7 | Legende zu (7): Lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung oder gleichgestellte Erkrankung? | 29 |
| 2.4.8 | Legende zu (8): Keine medizinischer Standardtherapie entsprechende Alternative verfügbar? | 32 |
| 2.4.9 | Legende zu (9): Indiziengestützte Hinweise auf Behandlungserfolg? Mehr Nutzen als Schaden? | 37 |
| 2.4.10 | Legende zu (10): Zulassungsreife Datenlage? | 40 |
| 3 | Organisation der Zusammenarbeit Krankenkasse/Medizinischer Dienst | 43 |
| 3.1 | Fallauswahl durch die Krankenkasse | 43 |
| 3.2 | Sozialmedizinische Fallsteuerung (SFS) zwischen Krankenkasse und Medizinischem Dienst..... | 43 |
| 3.3 | Fristen | 43 |
| 4 | Gutachten..... | 44 |
| 4.1 | Gutachten nach Aktenlage | 44 |
| 4.2 | Gutachten durch persönliche Befunderhebung | 44 |
| 4.3 | Vorgehen bei Widersprüchen..... | 44 |
| 5 | Ergebnismitteilung..... | 45 |
| 6 | Qualitätssicherung | 46 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| ADHS | Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom |
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| AM-RL | Arzneimittel-Richtlinie |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BSG | Bundessozialgericht |
| BVerfG | Bundesverfassungsgericht |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel) |
| CMV | Cytomegalovirus |
| CREST | Sonderform der limitierten kutanen Systemischen Sklerose Calcinose, Raynaud-Syndrom, gestörte Peristaltik im Ösophagus (Esophagus), Sklerodaktylie und Teleangiektasie |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GdB | Grad der Behinderung |
| GdS | Grad der Schädigungsfolgen |
| HTA | Health Technology Assessment |
| LSG | Landessozialgericht |
| MAD | Myoadenylat-Desaminase-Mangel |
| NYHA | New York Heart Association (Schema zur Einteilung von Herzkrankheiten nach ihrem Schweregrad) |
| PDT | Photodynamische Therapie |
| PEI | Paul-Ehrlich-Institut |
| SFS | Sozialmedizinische Fallsteuerung |
| SGB V | Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung |

| | |
|-----------------|---|
| SmPC | Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) |
| STAMP | Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients (Expertengruppe für einen sicheren und zeitnahen Zugang zu Arzneimitteln für Patienten) |
| VersMedV | Versorgungsmedizin Verordnung |

1 Einleitung

Der Begriff „Off-Label-Use“ ist in Deutschland durch den Gesetzgeber weder im Arzneimittelgesetz (AMG) noch im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) exakt definiert. Allgemein versteht man unter einem „Off-Label-Use“ den zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels.

Da sich die Zulassung auf Grundlage der nach § 22 Absatz 1 AMG unter anderem einzureichenden Zulassungsunterlagen nicht nur auf die Anwendungsgebiete, sondern auch auf die Darreichungsform, die Gegenanzeigen, die Dosierung, die Dauer der Anwendung, die Art der Anwendung etc. bezieht, sind auch Abweichungen hiervon unter dem Begriff des Off-Label-Use zu verstehen.

Entsprechend definiert die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) den Off-Label-Use als „Use of a medicine for an unapproved indication or in an unapproved age group, dosage, or route of administration.“¹ Ein Off-Label-Use stellt demnach eine Verwendung eines Arzneimittels für eine nicht zugelassene Indikation oder in einer nicht zugelassenen Altersgruppe, Dosierung oder Verabreichungsart dar.

Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt. Ein Arzneimittel kann in Deutschland allerdings grundsätzlich nur im Rahmen der bestehenden arzneimittelrechtlichen Zulassung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden. Die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichtes (BVerfG) und des Bundessozialgerichtes (BSG) hat unter Bezugnahme auf die rechtlichen Grundlagen die Grenzen für die GKV-Leistungspflicht gezogen und Bedingungen vorgegeben, unter denen zugelassene Arzneimittel außerhalb der Zulassung ausnahmsweise zulasten der GKV verordnet werden können.

Der Gesetzgeber hat zusätzlich im SGB V einen Weg eröffnet, in engen Grenzen einen Off-Label-Use als GKV-Leistung zu ermöglichen.² Gemäß § 35c Absatz 1 Satz 1 SGB V beruft das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein für die Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind. Diese Bewertungen werden als Empfehlungen dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Beschlussfassung zugeleitet, vgl. § 35c Absatz 1 Satz 6 SGB V. Durch Übernahme in die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) erhalten die Bewertungen Verbindlichkeit für Leistungserbringende, Krankenkassen, Patientinnen und Patienten und damit auch für die Gutachterinnen und Gutachter im Medizinischen Dienst.

Darüber hinaus beauftragen die Krankenkassen die Medizinischen Dienste, gutachterlich in Einzelfällen zum zulassungsüberschreitenden Einsatz von zugelassenen Fertigarzneimitteln Stellung zu nehmen.

¹ European Medicines Agency: Off-label use.
Online: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use> [Zugriff am 11.06.2024]

² Gemeinsamer Bundesausschuss: Off-Label-Use: Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsbioten. Online: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/> [Zugriff am 11.06.2024]

2 Sozialmedizinische inhaltliche Grundlagen der Einzelfallberatung/-begutachtung

2.1 Rechtliche Grundlagen

Im Folgenden werden die rechtlichen Grundlagen und die Bedingungen, unter denen zugelassene Arzneimittel außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung ausnahmsweise zulasten der GKV verordnet werden können, dargestellt.

Für die Begutachtung im Einzelfall im Rahmen der Arzneimittelversorgung ist in der überwiegenden Anzahl der Fälle die BSG-Rechtsprechung für einen Off-Label-Use maßgeblich (2.1.4) oder die verfassungskonforme Auslegung der Regelungen des Leistungsrechts der GKV unter Berücksichtigung von § 2 Absatz 1a SGB V (2.1.5).

2.1.1 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)

2.1.1.1 § 11a Fachinformation

(1) Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, den folgenden Personen auf Anforderung für Fertigarzneimittel, die der Pflicht zur Zulassung unterliegen oder davon freigestellt sind und die für den Verkehr außerhalb der Apotheken nicht freigegeben sind, eine Gebrauchsinformation für Fachkreise (Fachinformation) zur Verfügung zu stellen:

- 1. Ärzten, Zahnärzten, Tierärzten und Apothekern sowie*
- 2. anderen Personen, die die Heilkunde oder Zahnheilkunde berufsmäßig ausüben, wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.*

2.1.1.2 § 21 Zulassungspflicht

(1) Fertigarzneimittel dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt hat.

Ein Einzelimport nach § 73 Absatz 3 AMG ist weiterhin möglich. Dieser ist jedoch nicht Gegenstand dieses Begutachtungsfadens. Es wird auf den Begutachtungsfaden zu Importarzneimitteln nach § 73 AMG verwiesen.

2.1.1.3 § 22 Zulassungsunterlagen

(1) Dem Antrag auf Zulassung müssen vom Antragsteller folgende Angaben beigefügt werden:

- 1. der Name oder die Firma und die Anschrift des Antragstellers und des Herstellers,*
- 2. die Bezeichnung des Arzneimittels,*
- 3. die Bestandteile des Arzneimittels nach Art und Menge; § 10 Abs. 6 findet Anwendung,*
- 4. die Darreichungsform,*
- 5. die Wirkungen,*
- 6. die Anwendungsgebiete,*
- 7. die Gegenanzeigen,*
- 8. die Nebenwirkungen,*
- 9. die Wechselwirkungen mit anderen Mitteln,*
- 10. die Dosierung,*
- 11. zur Herstellungsweise des Arzneimittels,*
- 12. die Art der Anwendung und bei Arzneimitteln, die nur begrenzte Zeit angewendet werden sollen, die Dauer der Anwendung,*
- 13. die Packungsgrößen,*
- 14. die Art der Haltbarmachung, die Dauer der Haltbarkeit, die Art der Aufbewahrung, die Ergebnisse von Haltbarkeitsversuchen,*
- 15. die Methoden zur Kontrolle der Qualität (Kontrollmethoden).*

2.1.1.4 § 29 Anzeigepflicht, Neuzulassung

(1) Der Antragsteller hat der zuständigen Bundesoberbehörde unter Beifügung entsprechender Unterlagen unverzüglich Anzeige zu erstatten, wenn sich Änderungen in den Angaben und Unterlagen nach den §§ 22 bis 24a und 25b ergeben. Die Verpflichtung nach Satz 1 hat nach Erteilung der Zulassung der Inhaber der Zulassung zu erfüllen.

[...]

(2a) Eine Änderung

- 1. der Angaben nach den §§ 10, 11 und 11a über die Dosierung, die Art oder die Dauer der Anwendung, die Anwendungsgebiete, soweit es sich nicht um die Zufügung einer oder Veränderung in eine Indikation handelt, die einem anderen Therapiegebiet zuzuordnen ist, eine Einschränkung der Gegenanzeigen, Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Mitteln,*
- 2. der wirksamen Bestandteile, ausgenommen der arzneilich wirksamen Bestandteile,*
- 3. in eine mit der zugelassenen vergleichbaren Darreichungsform,*
 - 3a. in der Behandlung mit ionisierenden Strahlen,*
- 4. im Zusammenhang mit erheblichen Änderungen des Herstellungsverfahrens, der Darreichungsform, der Spezifikation oder des Verunreinigungsprofils des Wirkstoffs oder des Arzneimittels, die sich deutlich auf die Qualität, Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit des Arzneimittels auswirken können, sowie jede Änderung gentechnologischer Herstellungsverfahren; bei Sera, Impfstoffen, Blutzubereitungen und Allergenen jede Änderung des Herstellungs- oder Prüfverfahrens oder die Angabe einer längeren Haltbarkeitsdauer sowie*
- 5. der Packungsgröße*
- 6. (weggefallen)*

darferst vollzogen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde zugestimmt hat. Die Zustimmung gilt als erteilt, wenn der Änderung nicht innerhalb einer Frist von 3 Monaten widersprochen worden ist.

[...]

(3) Eine neue Zulassung ist in folgenden Fällen zu beantragen:

- 1. bei einer Änderung der Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art oder Menge,*
 - 2. bei einer Änderung der Darreichungsform, soweit es sich nicht um eine Änderung nach Absatz 2a Satz 1 Nummer 3 handelt,*
 - 3. bei einer Erweiterung der Anwendungsgebiete, soweit es sich nicht um eine Änderung nach Absatz 2a Satz 1 Nummer 1 handelt, und*
- 3a. bei der Einführung gentechnologischer Herstellungsverfahren.*

Über die Zulassungspflicht nach Satz 1 entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde.

2.1.2 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) – GKV

2.1.2.1 § 2 Leistungen

(1a) Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, können auch eine von Absatz 1 Satz 3 abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Die Krankenkasse erteilt für Leistungen nach Satz 1 vor Beginn der Behandlung eine Kostenübernahmeerklärung, wenn Versicherte oder behandelnde Leistungserbringer dies beantragen. Mit der Kostenübernahmeerklärung wird die Abrechnungsmöglichkeit der Leistung nach Satz 1 festgestellt.

2.1.2.2 § 35c Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln

(1) Für die Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, beruft das Bundesministerium für Gesundheit Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, davon mindestens eine ständige Expertengruppe, die fachgebietsbezogen ergänzt werden kann. Das Nähere zur Organisation und Arbeitsweise der Expertengruppen regelt eine Geschäftsordnung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, die der Zustimmung des Bundesministeriums für Gesundheit bedarf. Zur Sicherstellung der fachlichen Unabhängigkeit der Experten gilt § 139b Absatz 3 Satz 2 entsprechend. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann die Expertengruppen mit Bewertungen nach Satz 1 beauftragen; das Nähere regelt er in seiner Verfahrensordnung. Bewertungen nach Satz 1 kann auch das Bundesministerium für Gesundheit beauftragen. Die Bewertungen werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92

Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 zugeleitet. Bewertungen sollen nur mit Zustimmung der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer erstellt werden. Gesonderte Klagen gegen diese Bewertungen sind unzulässig.

(2) Außerhalb des Anwendungsbereichs des Absatzes 1 haben Versicherte Anspruch auf Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln in klinischen Studien, sofern hierdurch eine therapieerlevante Verbesserung der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten ist, damit verbundene Mehrkosten in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen stehen, die Behandlung durch einen Arzt erfolgt, der an der vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§ 116b und 117 teilnimmt, und der Gemeinsame Bundesausschuss der Arzneimittelverordnung nicht widerspricht. Eine Leistungspflicht der Krankenkasse ist ausgeschlossen, sofern das Arzneimittel auf Grund arzneimittelrechtlicher Vorschriften vom pharmazeutischen Unternehmer kostenlos bereitzustellen ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist mindestens zehn Wochen vor dem Beginn der Arzneimittelverordnung zu informieren; er kann innerhalb von acht Wochen nach Eingang der Mitteilung widersprechen, sofern die Voraussetzungen nach Satz 1 nicht erfüllt sind. Das Nähere, auch zu den Nachweisen und Informationspflichten, regelt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6. Leisten Studien nach Satz 1 für die Erweiterung einer Zulassung einen entscheidenden Beitrag, hat der pharmazeutische Unternehmer den Krankenkassen die Verordnungskosten zu erstatten. Dies gilt auch für eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach europäischem Recht.

2.1.3 Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung – Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

K. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)²

§ 30 Verordnungsvoraussetzungen

(1) Die Verordnung von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten ist zulässig, wenn

- 1. die Expertengruppen nach § 35c Absatz 1 SGB V mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben,*
- 2. der Gemeinsame Bundesausschuss die Empfehlung in diese Richtlinie übernommen hat (Anlage VI Teil A) und*
- 3. das pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat und dieses pharmazeutische Unternehmen in Anlage VI Teil A wirkstoff- und indikationsbezogen aufgeführt ist.*

(2) Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt hat die Hinweise zur Anwendung der nach Absatz 1 positiv bewerteten Arzneimittel in den nicht zugelassenen Anwendungsgebieten zu beachten. Soweit nicht abweichend in Anlage VI Teil A geregelt, bleiben die ausweislich der Fach- und Gebrauchsinformationen zu beachtenden Angaben zur Anwendung der nach Absatz 1 positiv bewerteten Arzneimittel unberührt. Dies gilt auch für Mitteilungen der Zulassungsbehörden oder

pharmazeutischen Unternehmer insbesondere zu Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung, Wechselwirkungen und Warnhinweisen.

(3) Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt ist nach ärztlichem Berufsrecht verpflichtet, die bei der Anwendung der nach Absatz 1 verordnungsfähigen Arzneimittel beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu melden, insbesondere unter Angabe der Off-Label Indikation.

(4) Im Falle von zulässigem Off-Label-Use im Sinne dieser Richtlinie ist gegebenenfalls eine Verlaufsdokumentation nach Anlage VI Teil A erforderlich.

(5) Arzneimittel zur Anwendung in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten

1. die nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen oder

2. die medizinisch nicht notwendig oder

3. die unwirtschaftlich sind,

werden in der Anlage VI Teil B indikationsbezogen aufgeführt.

²Für nicht in dieser Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Verordnungsfähigkeit im Einzelfall unberührt.

2.1.4 Grundsätze der BSG-Rechtsprechung

BSG-Urteil vom 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R, zu Sandoglobulin³

In diesem Urteil werden die Bedingungen für die ausnahmsweise Verordnung eines Arzneimittels in einem von der Zulassung nicht umfassten Anwendungsgebiet konkretisiert. Eine solche Verordnung kommt nur in Betracht, wenn es

(1) um eine Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht, wenn

(2) keine andere Therapie verfügbar ist und wenn

(3) aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.

Damit Letzteres angenommen werden kann, müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann.

BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 1/06 R, zu Ilomedin bei sekundärer pulmonaler Hypertonie NYHA IV als Folge eines CREST-Syndroms

In weiteren grundlegenden Urteilen hat das BSG ausdrücklich klargestellt,

³ BSG-Urteil vom 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R, zu Sandoglobulin.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/1847> [Zugriff am 11.06.2024]

"..., dass die Qualität der wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Behandlungserfolg, die für eine Zulassungsüberschreitende Pharmakotherapie auf Kosten der GKV nachgewiesen sein muss, während und außerhalb eines arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens regelmäßig gleich ist. Der Schutzbedarf der Patienten, der dem gesamten Arzneimittelrecht zugrunde liegt und - wie dargelegt - in das Leistungsrecht der GKV einstrahlt, unterscheidet sich in beiden Situationen nicht. Für den Schutz der Patienten ist es gleichgültig, ob die erforderlichen Erkenntnisse innerhalb oder außerhalb eines arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens gewonnen worden sind."⁴

Die Anforderung an eine erforderliche Zulassungsreife wird damit vom BSG unabhängig von einem möglichen Zulassungsantrag formuliert.

2.1.5 Verfassungskonforme Auslegung der Regelungen des Leistungsrechts der GKV unter Berücksichtigung von § 2 Abs. 1a SGB V

Die Begutachtung bei lebensbedrohlichen Erkrankungen beziehungsweise im Notstand ist nicht spezifisch für einen Off-Label-Use. Es gibt aber Besonderheiten, die im Rahmen der Off-Label-Begutachtung auftreten und zu beachten sind.

Der BVerfG-Beschluss vom 06.12.2005, Az.: 1 BvR 347/98,⁵ ermöglicht, dass unter eng umschriebenen Ausnahmen nicht allgemein anerkannte Behandlungsmethoden zulasten der GKV erbracht werden können. Die vom BVerfG entwickelten Grundsätze wurden im BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex⁶ auf die Arzneimittelversorgung übertragen und sind seit dem 01.01.2012 im § 2 Absatz 1a SGB V verankert.

Das BVerfG hat in seinem Beschluss die Grundlagen des Leistungsrechts der GKV im Grundsatz unbeanstandet gelassen. Das BVerfG hat lediglich die Auslegung des gesetzlichen und untergesetzlichen Rechts durch das BSG für bestimmte Fallgruppen beanstandet: Danach verstößt nur die Auslegung, dass eine neue ambulant-ärztlich durchgeführte Behandlungsmethode von der Kostenerstattungsregelung für Ausnahmefälle ausgeschlossen sei, gegen das Grundgesetz, sofern kumulativ drei Voraussetzungen vorliegen:

1. Es handelt sich um eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung.
2. Bezüglich dieser Erkrankung steht eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung.

⁴ BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 1/06 R, zu Ilomedin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61815> [Zugriff am 11.06.2024]; siehe auch BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 14/06 R, zu Cabergolin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61101> [Zugriff am 11.06.2024]; BSG-Urteil vom 08.11.2011, Az.: B 1 KR 19/10 R, zu Botulinumtoxin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/149138> [Zugriff am 11.06.2024]; BSG-Urteil vom 20.03.2018, Az.: B 1 KR 4/17 R, zu Immunglobulin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/200408> [Zugriff am 11.06.2024]

⁵ BVerfG-Beschluss vom 06.12.2005, Az.: 1 BvR 347/98. Online: https://www.bundesverfassungsgericht.de/e/rs20051206_1bvr034798.html [Zugriff am 11.06.2024]

⁶ BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/58149> [Zugriff am 11.06.2024]

3. Bezüglich der beim Versicherten ärztlich angewandten (neuen, nicht allgemein anerkannten) Behandlungsmethode besteht eine „auf Indizien gestützte“ nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf.

Das BVerfG geht ausdrücklich auch dann von einer fehlenden Behandlungsmöglichkeit nach Nr. 2 aus, wenn die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse vorhandenen Möglichkeiten lediglich symptomorientiert (auf Linderung) ausgerichtet sind.

„Gerechtfertigt ist eine verfassungskonforme Auslegung der einschlägigen gesetzlichen Regelungen nur, wenn eine notstandsähnliche Situation im Sinne einer in einem gewissen Zeitdruck zum Ausdruck kommenden Problematik vorliegt, wie sie für einen zur Lebenserhaltung bestehenden akuten Behandlungsbedarf typisch ist. Das bedeutet, dass nach den konkreten Umständen des Falles bereits drohen muss, dass sich der voraussichtlich tödliche Krankheitsverlauf innerhalb eines kürzeren, überschaubaren Zeitraums mit großer Wahrscheinlichkeit verwirklichen wird. Ähnliches kann für den ggf gleichzustellenden, akut drohenden und nicht kompensierbaren Verlust eines wichtigen Sinnesorgans oder einer herausgehobenen Körperfunktion gelten.“⁷

„Den erforderlichen Wahrscheinlichkeitsmaßstab für den voraussichtlich tödlichen Krankheitsverlauf haben das BSG und das BVerfG dahingehend konkretisiert, dass es sich um eine "große" bzw - gleichbedeutend - eine "hohe" Wahrscheinlichkeit handeln muss [...]. Nur dann liegt eine notstandsähnliche Extremsituation vor, bei der der Versicherte nach allen verfügbaren medizinischen Mitteln greifen darf. Überwiegt dagegen die Wahrscheinlichkeit, dass es nicht zu einer (besonders schwerwiegenden) Erkrankung kommt, kann der Versicherte auch darauf vertrauen und darf nicht zwingend auf Behandlungsalternativen zurückgreifen, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zweifelhaft ist.“⁸

BSG-Urteile vom 13.12.2016, Az.: B 1 KR 10/16 R,⁹ und vom 11.09.2018, Az.: B 1 KR 36/17 R,¹⁰ zu Avastin

Nach der BSG-Rechtsprechung besteht auch bei grundrechtskonformer Auslegung der Regelungen des Leistungsrechts der GKV unter Berücksichtigung von § 2 Absatz 1a SGB V nach einer förmlichen Ablehnung eines Zulassungsantrags oder dem Zurückziehen des Zulassungsantrags durch den Antragsteller wegen einer drohenden Antragsablehnung (zum Beispiel ablehnender Bericht des ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel bei der EMA) keine Möglichkeit der Kostenübernahme durch die GKV.

Das BSG gelangte zu dem Ergebnis, dass die grundrechtsorientierte Leistungsauslegung nach Maßgabe des § 2 Absatz 1a SGB V keinen Anspruch auf Fertigarzneimittel für eine Indikation begründet, für die eine Genehmigung in einem Zulassungsverfahren abzulehnen war. Dazu genügt es, dass der Ständige

⁷ BSG-Urteil vom 27.03.2007, Az.: B 1 KR 17/06 R, zu Immunglobulinen. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/68596> [Zugriff am 11.06.2024]; vgl. auch BVerfG-Beschluss vom 26.03.2014, Az.: 1 BvR 2415/13. Online: http://www.bverfg.de/e/rk20140326_1bvr241513.html [Zugriff am 11.06.2024]

⁸ BSG-Urteil vom 24.01.2023, Az.: B 1 KR 7/22 R, zu Cytotect. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/173422> [Zugriff am 11.06.2024]

⁹ BSG-Urteil vom 13.12.2016, Az.: B 1 KR 10/16 R zu Bevacizumab. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/190741> [Zugriff am 11.06.2024]

¹⁰ BSG-Urteil vom 11.09.2018, Az.: B 1 KR 36/17 R, zu Bevacizumab. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/203732> [Zugriff am 11.06.2024]

Ausschuss für Humanarzneimittel für die Indikation ein im Ergebnis ablehnendes Gutachten erstellt, ohne dass der Antragsteller das Verfahren weiterverfolgt. Die grundrechtsorientierte Leistungsauslegung darf den „Schutzzweck des Arzneimittelzulassungsrechts nicht konterkarieren“.

Auch die negative Nutzen-Risiko-Bewertung für eine Teilindikation durch die zuständige Zulassungsbehörde kommt aus sozialmedizinischer Sicht einer abgelehnten Zulassung für dieses Anwendungsgebiet gleich. Die sozialmedizinischen Voraussetzungen für eine Kostenübernahme durch die GKV sind nach gefestigter BSG-Rechtsprechung zu Fertigarzneimitteln mit abgelehnter Zulassung einschließlich einer teilweisen Versagung der Zulassung nicht erfüllt. So hat das BSG festgestellt, dass eine teilweise Versagung der Zulassung darin zu sehen ist, dass der Hersteller einen umfassenderen Antrag auf Zulassung gestellt hat, die EMA aber eine Zulassung nur für eine bestimmte Ausprägungsform in der vorgesehenen Indikation erteilt hat.¹¹

BSG-Urteil vom 29.06.2023, Az.: B 1 KR 35/21 R, zu Translarna¹²

Das BSG stellte klar, dass es bei verfassungskonformer Auslegung der Regelungen des Leistungsrechts der GKV unter Berücksichtigung von § 2 Absatz 1a SGB V für die Sperrwirkung unerheblich ist, ob die negative Bewertung auf einer aussagekräftigen Studienlage beruht oder die Zulassung des Arzneimittels nur deshalb abgelehnt worden ist, weil der Hersteller des Arzneimittels keine hinreichend aussagekräftigen Studien vorgelegt hat.

Die Sperrwirkung kann überwunden werden, wenn neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die nach der ablehnenden Bewertung gewonnen wurden, vorliegen. Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse müssen erwarten lassen, dass das Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet mindestens im Rahmen einer vereinfachten, gegebenenfalls bedingten Zulassung zugelassen werden kann. Diese neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse müssen jedoch aus Studienergebnissen folgen, die zeitlich nach der inhaltlichen Bewertung durch die Behörde veröffentlicht wurden. Eine abweichende Bewertung auf Grundlage der bereits im Zulassungsverfahren vorliegenden Erkenntnisse reicht nicht aus.

2.1.6 Geltungsbereich der rechtlichen Regelungen

BSG-Urteil vom 13.12.2016, Az.: B 1 KR 1/16 R, zu Immunglobulinen¹³

Die vom erkennenden Senat entwickelte Rechtsprechung zu den Grundlagen und Grenzen des Anspruchs auf Arzneimittelversorgung gilt nicht nur für den Bereich der vertragsärztlichen, sondern in gleicher Weise für den Bereich der stationären Versorgung.

¹¹ BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 1/06 R, zu Ilomedin.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61815> [Zugriff am 11.06.2024]

¹² BSG-Urteil vom 29.06.2023, Az.: B 1 KR 35/21 R, zu Translarna.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/174324> [Zugriff am 11.06.2024]

¹³ BSG-Urteil vom 13.12.2016, Az.: B 1 KR 1/16 R, zu Immunglobulinen.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/190427> [Zugriff am 11.06.2024]

Der Schutz der Versicherten durch das materielle Arzneimittelzulassungsrecht macht nicht vor dem Krankenhaus Halt. Die Patientinnen und Patienten in stationärer Behandlung sind nicht weniger schutzbedürftig als jene in vertragsärztlicher Versorgung.

Für die Arzneimittelversorgung gelten im Krankenhaus grundsätzlich keine von der vertragsärztlichen Versorgung abweichenden Maßstäbe.

2.1.7 Singuläre Erkrankungen und seltene Erkrankungen

Die Begutachtung bei singulären Erkrankungen ist nicht spezifisch für einen Off-Label-Use.

In dem Urteil zur Photodynamischen Therapie (PDT) mit Visudyne beim Aderhautkolobom mit Neovaskularisationsmembran beim Kind macht die BSG-Rechtsprechung eine Ausnahme vom Leistungsausschluss für nicht allgemein anerkannte Behandlungsmethoden und nicht zugelassene Arzneimittel bei der Behandlung von Krankheiten, die so extrem selten auftreten, dass sie sich der systematischen wissenschaftlichen Untersuchung entziehen und für die deshalb keine auf ihre Wirkung wissenschaftlich überprüfte Behandlungsmethode zur Verfügung stehen kann (singuläre Krankheiten).¹⁴

Eine Erkrankung, die zwar an sich äußerst selten ist, aber ähnlich einer anderen, entzieht sich nicht der wissenschaftlichen Erforschung, da über die Ähnlichkeit der Erkrankung im Hinblick auf Krankheitsursache oder Wirkmechanismus der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn möglich ist.^{15, 16}

Bei solchen „singulären Erkrankungen“ wurde keine Gefahr gesehen, „*dass die maßgeblichen nationalen bzw europarechtlichen Anforderungen an die Arzneimittelsicherheit, wie sie im Zulassungserfordernis zum Ausdruck kommen, durch ein Ausweichen auf die Beschaffung des Mittels aus einem Staat mit weniger strengen Prüfungs- und Zulassungsmaßstäben systematisch umgangen werden könnten. Bei Krankheiten, die im angedeuteten Sinne einzigartig sind, ist hinreichend gewährleistet, dass auch der Einsatz des Medikaments ein Einzelfall bleibt und die Einbeziehung in die krankenversicherungsrechtliche Leistungspflicht nicht zu einer arzneimittelrechtlichen Zulassung „durch die Hintertür“ führt.*“¹⁷

¹⁴ BSG-Urteil vom 19.10.2004, Az.: B 1 KR 27/02 R, zu Visudyne.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/22357> [Zugriff am 11.06.2024]

¹⁵ BSG-Beschluss vom 14.07.2023, Az.: B 1 KR 10/23 B, zu Tofacitinib. Online: <https://www.rechtsportal.de/Rechtsprechung/Rechtsprechung/2023/BSG/Begruendung-der-Nichtzulassungsbeschwerde-im-sozialgerichtlichen-Verfahren-Darlegung-der-grundsatzlichen-Bedeutung-der-Rechtssache-Bezeichnung-von-Verfahrensmaengeln7> [Zugriff am 11.06.2024]

¹⁶ BSG-Urteil vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 25/11 R, zu Bevacizumab.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/154929> [Zugriff am 11.06.2024]

¹⁷ BSG-Urteil vom 19.10.2004, Az.: B 1 KR 27/02 R, zu Visudyne.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/22357> [Zugriff am 11.06.2024]

„Um dennoch eine Mindestqualität zu gewährleisten, müssen die im Zeitpunkt der Behandlung verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse die Annahme rechtfertigen, dass der voraussichtliche Nutzen der Maßnahme die möglichen Risiken überwiegen wird.“¹⁸

Bei Vorliegen einer singulären Erkrankung im Sinne der BSG-Rechtsprechung erfolgt damit keine Begutachtung nach den Kriterien dieses Begutachtungslleitfadens. Es ist zu prüfen, ob die oben genannten Annahmen vorliegen. In der Begutachtung ist ein solcher „Seltenheitsfall“ nur nach sorgfältiger Recherche und Prüfung zu bestätigen.

Der Begriff „singuläre Erkrankung“ ist nicht gleichzusetzen mit „seltenen“ Erkrankungen im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan-Drug-Regelung, Prävalenz der Erkrankung $\leq 5/10.000$), die nicht für sich beanspruchen können, einzigartig zu sein und bei denen der Nachweis der Wirksamkeit der Behandlung möglich ist. Für diese seltenen Erkrankungen hat das Europäische Parlament Erleichterungen im Zulassungsverfahren von Arzneimitteln beschlossen. Diese betreffen allerdings nicht die Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis. Das Vorliegen von Therapiestudien ist ein Indiz für die mögliche Erforschung der Erkrankung. Therapiestudien können in Studienregistern (zum Beispiel ClinicalTrials¹⁹ oder ISRCTN registry²⁰) identifiziert werden.

Patientinnen und Patienten mit solchen Leiden haben denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten. Auch Arzneimittel für seltene Leiden unterliegen daher folgerichtig im Wesentlichen den üblichen Zulassungsanforderungen.²¹

2.2 Kriterien und Maßstäbe zur sozialmedizinischen Begutachtung zulassungsüberschreitend eingesetzter Arzneimittel

Für die sozialmedizinische Begutachtung im Einzelfall im Rahmen der Arzneimittelversorgung bei Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use) wurde der nachfolgende Algorithmus erarbeitet.

Die Begutachtung kann an jedem Schritt des Algorithmus beginnen, wenn bereits erkennbar ist, dass eine Empfehlung an diesem Schritt scheitert. Ist für die Gutachterin/den Gutachter erkennbar, dass ein Kriterium des Begutachtungsalgorithmus nicht erfüllt ist, reicht die Bearbeitung unter Nennung dieses einzelnen Kriteriums im Gutachten aus.

¹⁸ BSG-Urteil vom 19.10.2004, Az.: B 1 KR 27/02 R, zu Visudyne.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/22357> [Zugriff am 11.06.2024]

¹⁹ <https://clinicaltrials.gov/>

²⁰ <https://www.isrctn.com/>

²¹ Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.
Online: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj> [Zugriff am 11.06.2024]

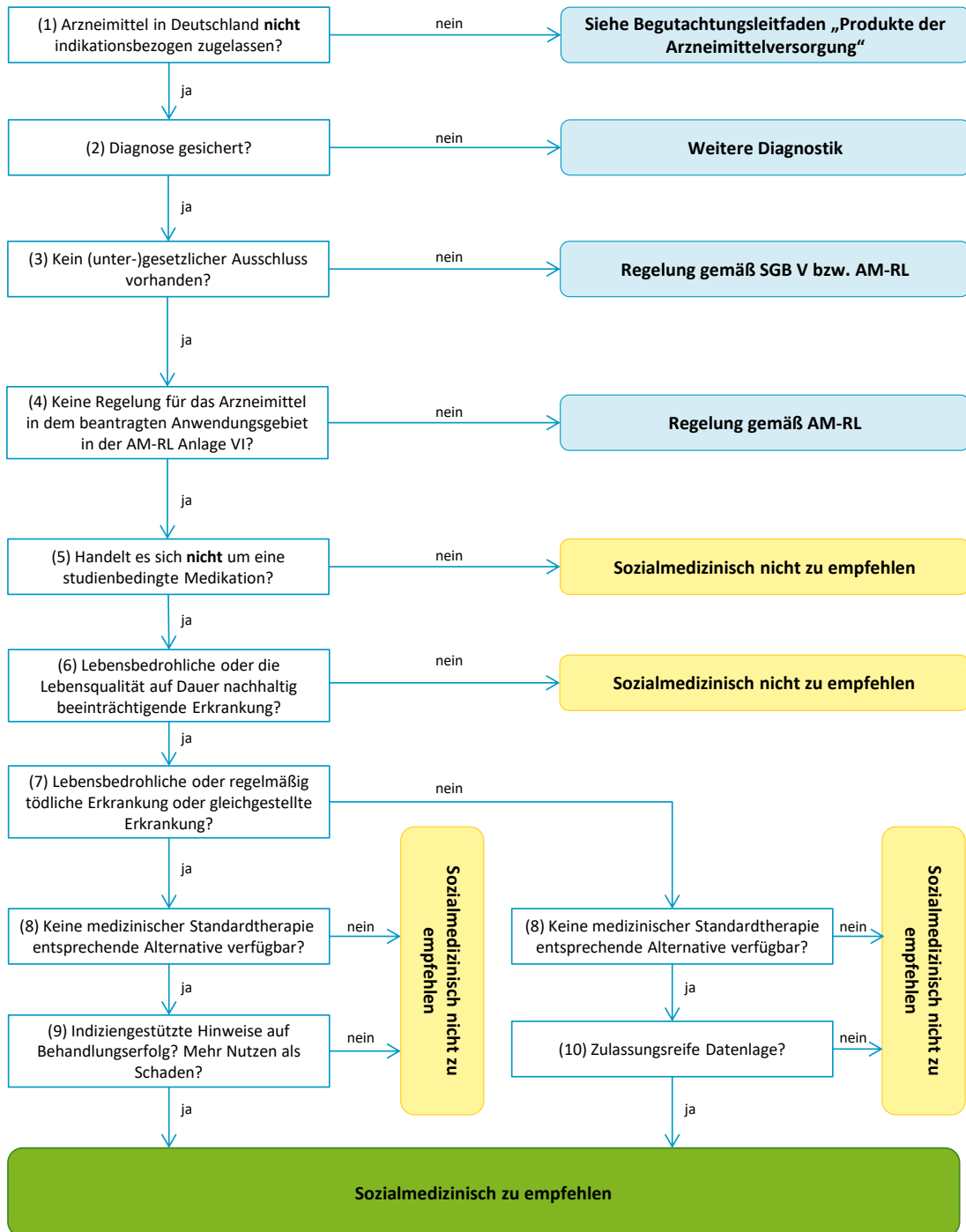
Bei einer positiven Empfehlung sind allerdings alle Schritte der Begutachtung durchzuführen. Das Ergebnis ist ausführlich in einem schriftlichen Gutachten niederzulegen.

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 Vielzahl patientenbezogener individueller Faktoren einbezogen werden muss.

Eine Begutachtung nach Off-Label-Kriterien setzt die Anwendung eines in Deutschland zugelassenen Fertigarzneimittels voraus (siehe unter anderem BSG-Urteil vom 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R, zu Immunglobulinen²²).

²² BSG-Urteil vom 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R, zu Immunglobulinen.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/1847> [Zugriff am 11.06.2024]

2.3 Algorithmus der Begutachtung von Arzneimitteln im Off-Label-Use



2.4 Erläuterung zu Kriterien und zum Raster der Begutachtung

2.4.1 Legende zu (1): Arzneimittel in Deutschland nicht indikationsbezogen zugelassen?

Fertigarzneimittel dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt hat.

Ist die Zulassung für ein Arzneimittel zurückgenommen oder widerrufen oder ruht die Zulassung, so darf es

1. nicht in den Verkehr gebracht und
2. nicht in den Geltungsbereich dieses Gesetzes verbracht werden.

Ein Einzelimport nach § 73 Absatz 3 AMG ist weiterhin möglich. Dieses ist jedoch nicht Gegenstand dieses Begutachtungslaufplans. Es wird auf den Begutachtungslaufplan zu Importarzneimitteln nach § 73 AMG verwiesen.

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.²³

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.²⁴

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.

²³ „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 11.06.2024])

²⁴ „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 11.06.2024])

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: <http://www.fachinfo.de>
- AMIce-Datenbank: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/node.html>
- PharmNet: <http://www.pharmnet.bund.de>
- Fachinformationen von über die EMA zugelassenen Arzneimitteln finden sich auch bei der EMA (<http://www.ema.europa.eu>). Sie sind dort in den verschiedenen europäischen Sprachen abrufbar. Der englische Begriff für die Fachinformation ist „Summary of Product Characteristics“ (SmPC) oder auf Deutsch „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“.

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

Grundsätzlich sind die Angaben in der Fachinformation verbindlich für die Fragestellung, ob ein Off-Label- oder In-Label-Use vorliegt. Die Angaben sind dabei auch verbindlich, wenn sie als „Empfehlungen“ formuliert sind. Der Einsatz außerhalb einer „empfohlenen Dosierung“ oder bei einer Personengruppe, für die ein Einsatz in der Fachinformation „nicht empfohlen“ wird, stellen damit regelhaft einen Off-Label-Einsatz dar. Der Gegenstand einer Zulassung umfasst auf der anderen Seite 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, insbesondere die zugelassene Indikation gemäß Abschnitt 4.1, weder beschränken noch erweitern.

Falls die Angaben zu 4.1 Anwendungsgebiet und 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Diskrepanzen aufweisen, ist in der Gesamtschau der Angaben, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme des englischsprachigen Textes der Fachinformation und der Bewertungsberichte zu ermitteln, ob beziehungsweise 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.

Ebenso definiert allein der Hinweis auf fehlende Daten in einer Patientengruppe nicht bereits einen Off-Label-Use bei einer entsprechenden Anwendung. Wird zum Beispiel im Anwendungsgebiet keine Altersbegrenzung vorgenommen und unter „Ältere Patienten“ ausgeführt, dass die Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Patientinnen und Patienten > 65 Jahre nicht erwiesen ist, ist die Anwendung in

dieser Altersgruppe nicht von vorneherein ein Off-Label-Use. Dieser liegt nur dann vor, wenn der Einsatz bei älteren Patientinnen und Patienten auch ausdrücklich nicht empfohlen wird.²⁵

Das in der Fachinformation definierte Anwendungsgebiet eines Arzneimittels gilt auch dann dem Wortlaut nach, wenn es nicht genau dem Design der Zulassungsstudien entspricht, etwa weil die Einschlusskriterien der Studienpopulation konkreter definiert worden sind und die Formulierung des Anwendungsgebietes Einschränkungen in den Einschlusskriterien nicht widerspiegelt.

Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten nach sorgfältiger Aufklärung der Patientin oder des Patienten erlaubt, Arzneimittel außerhalb der jeweiligen Zulassung zu verordnen. Insofern obliegt es den behandelnden Ärztinnen und Ärzten zu entscheiden, ob eine Abweichung von den Empfehlungen in der Fachinformation für ein Arzneimittel unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko angesichts des konkreten Krankheitsbildes medizinisch geboten ist. Bei einer Abweichung von den Angaben der Fachinformation liegt jedoch ein Off-Label-Use vor, bei dem entsprechend der rechtlichen Grundlagen die sozialmedizinischen Voraussetzungen zur Leistungsgewährung zu begutachten sind.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation) stellen einen nach Fachinformation indikationsbezogenen Ausschluss in der Anwendung eines Arzneimittels dar. Liegen Gegenanzeigen für den Einsatz eines Arzneimittels gemäß Angaben in der jeweiligen Fachinformation vor, ist in dem zu begutachtenden Einzelfall aufgrund des zulassungsüberschreitenden Einsatzes zu prüfen, ob eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden kann.²⁶

Zulassungsanträge werden indikationsbezogen gestellt. Wenn durch EMA, BfArM oder PEI die Zulassung eines Arzneimittels abgelehnt, widerrufen, zurückgenommen oder ruhend gestellt ist, scheidet eine Leistung der GKV gemäß BSG-Rechtsprechung aus. Der Zulassungsstatus ist über die amtliche AMIce-Datenbank (<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Medizinischer-Dienst/node.html>) und – sofern zutreffend – bei der EMA (www.ema.europa.eu) zu prüfen.

Das BSG stellte in dem Urteil vom 29.06.2023, Az.: B 1 KR 35/21 R, zu Translarna²⁷ klar, dass es bei verfassungskonformer Auslegung der Regelungen des Leistungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung unter Berücksichtigung von § 2 Absatz 1a SGB V für die Sperrwirkung unerheblich ist, ob die

²⁵ Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 des AMG; 81. Sitzung (27. Juni 2019) – Ergebnisprotokoll; TOP 8: Antihistaminika der 1. Generation mit sedierender Wirkung. Stand: 08.08.2019. Online: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/81Sitzung/protokoll_81.html [Zugriff am 11.06.2024]

²⁶ „5.2.3.3. Medication error in context of a contraindication [...]. If the prescriber knows that a medicinal product is contraindicated, but intentionally prescribes it anyway this is considered off-label use and should be coded accordingly.“ (EMA: Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. Stand: 23.10.2015. Online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guide-line/good-practice-guide-recording-coding-reporting-and-assessment-medication-errors_en.pdf [Zugriff am 11.06.2024])

²⁷ BSG-Urteil vom 29.06.2023, Az.: B 1 KR 35/21 R, zu Translarna. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/174324> [Zugriff am 11.06.2024]

negative Bewertung auf einer aussagekräftigen Studienlage beruht, oder die Zulassung des Arzneimittels nur deshalb abgelehnt worden ist, weil der Hersteller des Arzneimittels keine hinreichend aussagekräftigen Studien vorgelegt hat.

Ein zurückgenommener Zulassungsantrag ist nach BSG-Rechtsprechung²⁸ wie eine abgelehnte Zulassung zu betrachten. Bei beiden maßgeblichen BSG-Urteilen lag eine negative Bewertung des CHMP vor. Nichts anderes kann gelten, wenn durch das CHMP eine inhaltliche Bewertung des Arzneimitteldossiers des pU vorgenommen wurde, jedoch aufgrund offener Fragen der pU um Beantwortung selbiger gebeten wurde. Statt die Fragen zu beantworten, zieht der pU den Zulassungsantrag zurück. In diesen Fällen wäre dem CHMP zu dem Zeitpunkt der Rücknahme keine positive Bewertung möglich gewesen, der pU entzieht sich jedoch der endgültigen Bewertung und kommt einer eventuell negativen Bewertung zuvor. Es kann also eine Zulassung für ein Arzneimittel in einem anderen Anwendungsbereich bestehen, bei dem im beantragten Anwendungsgebiet eine Zulassung aber abgelehnt, widerrufen, zurückgenommen oder ruhend gestellt ist.

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. Das BSG hat festgestellt, dass eine teilweise Versagung der Zulassung darin zu sehen ist, dass der Hersteller einen umfassenderen Antrag auf Zulassung gestellt hat, die EMA aber eine Zulassung nur für eine bestimmte Ausprägungsform in der vorgesehenen Indikation erteilt hat.²⁹

Nach dem BSG-Urteil vom 29.06.2023, Az.: B 1 KR 35/21 R, zu Translarna³⁰ beschränkt sich die Sperrwirkung auf die Fälle, in denen eine ablehnende Entscheidung der Zulassungsbehörde ergangen ist oder eine negative inhaltliche Prüfung durch die Arzneimittelbehörde durchgeführt wurde und der Hersteller seinen Zulassungsantrag daraufhin nicht mehr weiterverfolgte. Dieses gilt auch für Teilindikationen.

Auch wenn die EMA zum Zeitpunkt der Rücknahme nicht genug Informationen für eine Zulassungserweiterung oder Zulassung durch den pharmazeutischen Unternehmer erhalten hat, folgt daraus, dass eine positive inhaltliche Prüfung nicht vollzogen werden konnte und sich eine entsprechende Sperrwirkung entfaltet.

²⁸ BSG-Urteil vom 13.12.2016, Az.: B 1 KR 10/16 R, zu Bevacizumab. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/190741> [Zugriff am 11.06.2024] und BSG-Urteil vom 11.09.2018, Az.: B 1 KR 36/17 R, zu Bevacizumab. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/203732> [Zugriff am 11.06.2024]

²⁹ Siehe BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 1/06 R, zu Ilomedin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61815> [Zugriff am 11.06.2024]

³⁰ BSG-Urteil vom 29.06.2023, Az.: B 1 KR 35/21 R, zu Translarna. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/174324> [Zugriff am 11.06.2024]

Auch der indikationsbezogene Ausschluss reicht nur soweit, bis neue Studienergebnisse vorliegen. Das BSG führt für den Fall, dass ein Hersteller das Zulassungsverfahren vor der EMA etwa wegen neuerer, veröffentlichter Erkenntnisse in der Qualität von Phase-III-Studien wieder aufgenommen hätte, aus:

„Für einen solchen Fall wäre die Beendigung der Sperrwirkung einer Nicht-Weiter-Verfolgung des Zulassungsverfahrens durch den Hersteller wegen des ablehnenden Berichts des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel zu erwägen.“³¹ Das BSG konkretisierte dies im Urteil vom 29.06.2023, Az.: B 1 KR 35/21 R, zu Translarna. „Die Sperrwirkung kann überwunden werden, wenn im Nachgang zu der negativen arzneimittelrechtlichen Bewertung neue wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden, die erwarten lassen, dass das betroffene Arzneimittel für die relevante Indikation - zumindest im Rahmen einer vereinfachten, ggf bedingten Zulassung - zugelassen werden kann. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse müssen aus Studienergebnissen folgen, die zeitlich nach der inhaltlichen Bewertung durch die Arzneimittelbehörde veröffentlicht werden. Nicht ausreichend ist hingegen eine bloß abweichende Bewertung von bereits im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren vorhandenen Erkenntnissen.“³² Generell kann die Sperrwirkung nur dann aufgehoben werden, wenn die neueren Erkenntnisse auf mindestens gleichwertiger Evidenz beruhen.

Durch den medizinischen Fortschritt werden auch die Klassifikationen der Erkrankungen fortlaufend angepasst. Bestand zum Zeitpunkt der Bewertung durch die Zulassungsbehörde eine andere Klassifikation der Erkrankung, ist zu prüfen, welche Änderungen sich durch die veränderte Klassifikation ergeben.

Eine mögliche Sperrwirkung erstreckt sich dann auch in der neuen Klassifikation auf alle Tatbestände, die auch von der Prüfung durch die Zulassungsbehörde umfasst waren. Die Aufhebung der Sperrwirkung kann sich durch die Bedingungen aus dem vorgenannten BSG-Urteil ergeben. Eine Aussage, ob tatsächlich der Tatbestand eines zulassungsüberschreitenden oder -umfassenden Einsatzes vorliegt, ist verbindlich in der Einzelfallbegutachtung nicht möglich.

Bei Lieferengpässen erfolgt die Begutachtung nach der entsprechenden Arbeitshilfe.

2.4.2 Legende zu (2): Diagnose gesichert?

Es ist zu prüfen, ob die Diagnose ausreichend medizinisch gesichert ist beziehungsweise 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.

³¹ BSG-Urteil vom 11.09.2018, Az.: B 1 KR 36/17 R, zu Bevacizumab.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/203732> [Zugriff am 11.06.2024]

³² BSG-Urteil vom 29.06.2023, Az.: B 1 KR 35/21 R, zu Translarna.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/174324> [Zugriff am 11.06.2024]

2.4.3 Legende zu (3): Kein (unter-)gesetzlicher Ausschluss vorhanden?

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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel sind von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen (§ 34 Absatz 1 SGB V).

Ausnahmen:

- Kinder < 12 Jahre und keine Einschränkungen durch AM-RL Anlage III (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse)
- Jugendliche mit Entwicklungsstörungen < 18 Jahre und keine Einschränkungen durch AM-RL Anlage III
- AM-RL Anlage I (zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsauusschluss)

Ausschlussstatbestände und Einschränkungen für verschreibungspflichtige Arzneimittel:

- Lifestyle (§ 34 Absatz 1 Satz 7/8 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)

2.4.4 Legende zu (4): Keine Regelung für das Arzneimittel in dem beantragten Anwendungsgebiet in der AM-RL Anlage VI?

Es ist zu prüfen, ob das Arzneimittel in der AM-RL Anlage VI: Off-Label-Use genannt wird.

Teil A der Anlage VI enthält die Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind. Ist das beantragte Arzneimittel in Teil A unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise enthalten, ist regelhaft die Verordnungsfähigkeit gegeben, und es entfallen alle weiteren Begutachtungsschritte.

Eine unter den Hinweisen aufgeführte Voraussetzung ist, dass das jeweilige pharmazeutische Unternehmen den bestimmungsgemäßen Gebrauch für die zulassungsüberschreitende Anwendung seines Arzneimittels anerkannt hat. Die entsprechenden pharmazeutischen Unternehmen sind wirkstoff- und indikationsbezogen in der Anlage VI aufgeführt.

Teil B der Anlage VI enthält indikationsbezogen die Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht ordnungsfähig sind. Ist das beantragte Arzneimittel in Teil B enthalten, ist regelhaft keine Verordnungsfähigkeit für die genannte Indikation gegeben. Im Notstand

können auch Arzneimittel der Anlage VI Teil B der AM-RL zum Einsatz kommen, wenn die Therapiealternativen ausscheiden und sich Indizien für eine Wirksamkeit finden und der Nutzen ein mögliches Risiko überwiegt.

2.4.5 Legende zu (5): Handelt es sich nicht um eine studienbedingte Medikation?

Studienmedikation ist von der Leistungspflicht der GKV ausgenommen, außer es handelt sich um Studien nach § 35c Absatz 2 SGB V.³³ Wird die beantragte Therapie im Rahmen einer klinischen Prüfung nach § 40 ff. AMG durchgeführt, erfolgt daher keine sozialmedizinische positive Empfehlung. Eine Leistungspflicht der GKV bezüglich der Arzneimittel hat die BSG-Rechtsprechung in dieser Fallgestaltung durchgängig ausgeschlossen. Der Antragsteller sollte definitiv gegenüber der Krankenkasse bestätigen, dass die Anwendung nicht im Rahmen einer klinischen Studie erfolgt.

Die Studienmedikation im Off-Label-Use bei Studien nach § 35c SGB V wird durch die GKV übernommen. Bei einem Antrag auf Kostenübernahme eines diesbezüglichen Arzneimittels ist das Gutachten mit einem Verweis auf die Studie nach § 35c SGB V zu beenden.

2.4.6 Legende zu (6): Lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung?

Das BSG hat in seiner ständigen Rechtsprechung zum zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln („Off-Label-Use“) seit 2002 als eine von mehreren Voraussetzungen für die Leistungspflicht der GKV abgestellt auf „die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung“. In § 33 AM-RL heißt es:

„Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.“

Unter schwerwiegenden Erkrankungen versteht man im Allgemeinen nicht nur unmittelbar tödlich verlaufende Krankheiten, sondern auch solche mit schwerwiegenden Symptomen, die mit körperlichen, psychischen und sozialen Beeinträchtigungen einhergehen. Viele Erkrankungen durchlaufen verschiedene Stadien und haben unterschiedliche Ausprägungen. Es ist auf die konkrete, individuelle Situation der/des Versicherten abzustellen.

Das BSG hat in seinem Urteil vom 27.03.2007, Az.: B 1 KR 17/06 R, zu Immunglobulinen³⁴ noch einmal klargestellt, dass die Anforderungen an das Bestehen einer schwerwiegenden Erkrankung für einen Off-Label-Use erheblich sind und dass nicht jede Erkrankung den Anspruch auf eine Behandlung mit dazu nicht zugelassenen Arzneimitteln begründen kann, sondern nur eine solche, die sich durch ihre Schwere oder Seltenheit vom Durchschnitt der Erkrankungen abhebt.

³³ Recherchierbar: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/154/beschluesse/>

³⁴ BSG-Urteil vom 27.03.2007, Az.: B 1 KR 17/06 R, zu Immunglobulinen.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/68596> [Zugriff am 11.06.2024]

Durch die BSG-Urteile vom 10.11.2022 zu Cannabis wurde näher konkretisiert, wann von einer Erkrankung auszugehen ist, die die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.

„Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ergibt sich nicht aus der gestellten Diagnose, sondern aus den konkreten Auswirkungen der Erkrankung [...]. Diese müssen den Betroffenen überdurchschnittlich schwer beeinträchtigen, wofür die GdS(Grad der Schädigungsfolgen)-Tabelle aus Teil 2 der Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung (VersMedV) als Anhaltspunkt dienen kann [...].“

„Die Lebensqualität wird im Wesentlichen nicht durch die Diagnose einer Erkrankung beeinflusst, sondern durch die Auswirkungen der Erkrankung auf das Leben der Betroffenen. Lebensqualität umschreibt das Vermögen, die Befriedigung von Grundbedürfnissen selbst zu gewährleisten, soziale Beziehungen einzugehen und aufrechtzuerhalten sowie am Erwerbs- und Gesellschaftsleben teilzunehmen. Ob und inwieweit eine erkrankte Person noch dazu in der Lage ist, hängt von der Art und Schwere der durch die Erkrankung verursachten Gesundheitsstörungen ab. Die dauerhafte und nachhaltige Beeinträchtigung der Lebensqualität ergibt sich deshalb nicht allein aus einer ärztlich gestellten Diagnose. Entscheidend sind die durch die Erkrankung hervorgerufenen Funktionsstörungen und -verluste, Schmerzen, Schwäche und Hilfebedarf bei den Verrichtungen des täglichen Lebens, welche die Lebensqualität beeinträchtigen.“³⁵

Das BSG hat auf einen GdS/GdB von 50 nach VersMedV abgestellt.³⁶ Ein GdS/GdB von mindestens 50 markiert nach der BSG-Rechtsprechung „eine Zumutbarkeitsschwelle, ab welcher der Gesetzgeber die Beeinträchtigungen als derart schwerwiegend angesehen hat, dass zum Ausgleich übermäßiger Nachteile weitere Leistungen, Vergünstigungen und Schutzvorschriften geboten sind.“³⁷

Die Angabe des GdS/GdB ist dabei ein Anhaltspunkt, die formelle Feststellung eines GdS oder GdB ist nicht erforderlich. Entscheidend ist nach der BSG-Rechtsprechung vom 10.11.2022 vielmehr die Orientierung an den in der GdS/GdB-Tabelle enthaltenen Kriterien zur Einschätzung der Schwere der Beeinträchtigung der Lebensqualität aufgrund der Auswirkungen der zu behandelnden Erkrankung.

Die bloße Vorlage eines Schwerbehindertenausweises mit einem GdB von 50 reicht nicht aus, da hierbei unklar bleibt, auf welche Erkrankungen sich der GdB bezieht. Es können hier auch Behinderungen einbezogen worden sein, die mit der Anwendung im Off-Label-Use nicht in Zusammenhang stehen.

Entsprechend ist die Schwere der Erkrankung anhand der Einschränkungen in den Aktivitäten und der Teilhabe durch den Gutachter einzuschätzen (siehe auch Ausführungen in der Begutachtungsanleitung Cannabinoide).

³⁵ BSG-Urteil vom 10.11.2022, Az.: B 1 KR 28/21 R, zu Cannabis.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/172658> [Zugriff am 11.06.2024]

³⁶ Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung – VersMedV).

Online: <https://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/BJNR241200008.html> [Zugriff am 11.06.2024]

³⁷ BSG-Urteil vom 10.11.2022, Az.: B 1 KR 28/21 R, zu Cannabis.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/172658> [Zugriff am 11.06.2024]

Auch das Erkrankungsrisiko kann nach BSG-Rechtsprechung eine behandlungsbedürftige Krankheit im Rechtssinne darstellen. Dies gilt etwa dann, wenn bei einer vorliegenden Grunderkrankung, die selbst noch keine Behandlungsbedürftigkeit verursacht, das Risiko wahrscheinlicher potentieller Beeinträchtigungen besteht und eine möglichst frühzeitige Behandlung den größten Erfolg verspricht.

„Dem Erkrankungsrisiko kommt immer dann ein Krankheitswert zu, wenn der/dem Versicherten im Wege einer wertenden Gesamtbetrachtung unter Einbeziehung des potentiellen Schadens, seiner Eintrittswahrscheinlichkeit sowie der mit der Behandlung verbundenen Chancen, Risiken und Beeinträchtigungen nicht zuzumuten ist, dem Geschehen seinen Lauf zu lassen [...]. Dabei kommt es auf die jeweiligen Umstände des Einzelfalls an.“³⁸

Insofern kann im Einzelfall auch die hohe Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden Erkrankung Behandlungsbedürftigkeit begründen.

2.4.7 Legende zu (7): Lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung oder gleichgestellte Erkrankung?

Sozialrechtlich ist der Anspruch auf „notstandsähnliche“ Situationen beschränkt (§ 2 Absatz 1a SGB V in Verbindung mit der Gesetzesbegründung und der BVerfG- sowie BSG-Rechtsprechung, unter anderem Urteil vom 20.03.2018 zu Immunglobulin):

„Die notstandsähnliche Situation muss im Sinne einer in einem gewissen Zeitdruck zum Ausdruck kommenden Problematik vorliegen, wie sie für einen zur Lebenserhaltung bestehenden akuten Behandlungsbedarf typisch ist. Das bedeutet, dass nach den konkreten Umständen des Falles bereits drohen muss, dass sich der voraussichtlich tödliche Krankheitsverlauf innerhalb eines kürzeren, überschaubaren Zeitraums mit großer Wahrscheinlichkeit verwirklichen wird [...].“³⁹

An das Kriterium einer Krankheit, die einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlich verlaufenden Erkrankung in der Bewertung vergleichbar ist, werden strengere Voraussetzungen angelegt, als sie etwa mit dem Erfordernis einer „schwerwiegenden“ Erkrankung formuliert sind. Ohne eine einschränkende Auslegung könnten die vom Gesetzgeber gezogenen Grenzen beliebig überschritten werden.⁴⁰ Entscheidend ist laut dem Urteil, ob sich die Gefahr eines tödlichen Krankheitsverlaufes schon in näherer oder erst in ganz ferner, noch nicht genau absehbarer Zeit einstellen wird.

Wenn einem Krankheitsverlauf jahrzehntelang Zeit zur Therapie verbleibt, ist dem Umstand Rechnung zu tragen, dass es in dieser Zeit weitere Therapiemöglichkeiten geben wird, insbesondere, wenn zu diesen Erkrankungen geforscht wird.

³⁸ BSG-Urteil vom 24.01.2023, Az.: B 1 KR 7/22 R, zu Cytotect.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/173422> [Zugriff am 11.06.2024]

³⁹ BSG-Urteil vom 20.03.2018, Az.: B 1 KR 4/17 R, zu Immunglobulin.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/200408> [Zugriff am 11.06.2024]

⁴⁰ BSG-Urteil vom 14.12.2006, Az.: B 1 KR 12/06 R, zu Idebenone.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/64919> [Zugriff am 11.06.2024]

Einer lebensbedrohlichen Erkrankung gleichgestellt sind Erkrankungen, bei denen die körperliche Unversehrtheit dauerhaft beeinträchtigt zu werden droht, mit Eingrenzung auf akute, notstandsähnliche Extremsituationen. Das BSG-Urteil vom 14.12.2006, Az.: B 1 KR 12/06 R, zu Idebenone benennt den „nicht kompensierbaren Verlust eines wichtigen Sinnesorgans oder einer herausgehobenen Körperfunktion“.⁴¹

„Die wertungsmäßige Vergleichbarkeit einer Erkrankung mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung erfordert eine notstandsähnliche Extremsituation, wie sie auch für eine nahe Lebensgefahr typisch ist. Kennzeichnend dafür ist neben der Schwere der Erkrankung ein erheblicher Zeitdruck für einen bestehenden akuten Behandlungsbedarf. § 2 Abs 1a SGB V erfasst daher nur Behandlungen, die sich auf ein akutes Krankheitsgeschehen beziehen, das von seiner Schwere und seinem Ausmaß mit lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankungen vergleichbar ist und bei dem eine unmittelbare und kurzfristige Interventionsnotwendigkeit besteht, um den Verlust eines wichtigen Sinnesorgans oder einer herausgehobenen Körperfunktion oder eine unmittelbar bevorstehende wesentliche Verschlechterung des akuten Krankheitszustands zu verhindern. Erst in einer solchen notstandsähnlichen Extremsituation, für die - wie bei der Lebenserhaltung - ein erheblicher Zeitdruck typisch ist, ist es gerechtfertigt, eine Erkrankung einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung wertungsmäßig gleichzustellen. Denn der zentrale Anknüpfungspunkt des Anspruchs ist das Vorliegen einer durch nahe Lebensgefahr gekennzeichneten individuellen Notlage [...]. Insofern hat der Senat bereits vor der gesetzlichen Kodifizierung des § 2 Abs 1a SGB V hervorgehoben, dass mit dem Kriterium der wertungsmäßigen Vergleichbarkeit eine strengere Voraussetzung umschrieben ist, als mit der für einen Off-Label-Use erforderlichen "schwerwiegenden" Erkrankung [...].“⁴²

Die Rechtsprechung des BSG gibt Hinweise, wann das Kriterium einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung beziehungsweise einer wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung mit Eingrenzung auf akute, notstandsähnliche Extremsituationen zu bejahen ist:

Im Falle des Importarzneimittels Tomudex⁴³ wurde dies bejaht bei einer Patientin mit einem Zölkumkarzinom Stadium III mit Lymphknotenmetastasen und unklarem Fernmetastasenstatus, für eine schwere sekundäre pulmonale Hypertonie (NYHA-Stadium IV) als Folge eines CREST-Syndroms ebenfalls,⁴⁴ für das Rezidiv eines Glioblastoma multiforme⁴⁵ und für die Duchenne-Muskeldystrophie⁴⁶.

⁴¹ BSG-Urteil vom 14.12.2006, Az.: B 1 KR 12/06 R, zu Idebenone.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/64919> [Zugriff am 11.06.2024]

⁴² BSG-Urteil vom 16.08.2021, Az.: B 1 KR 29/20 R, zum Trainingsprogramm „Project Walk“.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/170360> [Zugriff am 11.06.2024]

⁴³ BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/58149> [Zugriff am 11.06.2024]

⁴⁴ BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 1/06 R, zu Ilomedin.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61815> [Zugriff am 11.06.2024]

⁴⁵ BSG-Urteil vom 13.12.2016, Az.: B 1 KR 10/16 R, zu Bevacizumab. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/190741> [Zugriff am 11.06.2024]
BSG-Urteil vom 11.09.2018, Az.: B 1 KR 36/17 R, zu Bevacizumab. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/203732> [Zugriff am 11.06.2024]

⁴⁶ BSG-Urteil vom 29.06.2023, Az.: B 1 KR 35/21 R, zu Translarna.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/174324> [Zugriff am 11.06.2024]

Auch eine drohende Erblindung beider Augen kommt in Betracht, hochgradige Sehstörungen reichen nicht aus.⁴⁷

Das BSG hat das Vorliegen einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlich verlaufenden oder wertungsmäßig hiermit vergleichbaren Erkrankung mit Eingrenzung auf akute, notstandsähnliche Extremsituationen unter anderem in folgenden Fällen verneint:

- Prostatakarzinom im Anfangsstadium ohne Hinweis auf metastatische Ansiedlungen⁴⁸
- Muskelleiden (Myopathie wegen eines MAD-Mangels), welches zu Schmerzen und im Falle der betroffenen Patientin zur Berufsaufgabe führte, wird als nachhaltige, die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigende Krankheit angesehen, aber nicht als eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung⁴⁹
- Schweres Restless-Legs-Syndrom mit Suizidgefahr⁵⁰
- Z. n. Subarachnoidalblutung mit daraus resultierendem Hirntrauma mit gesundheitlicher Beeinträchtigung in Form von Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen im Hinblick auf Planungsvermögen und Handlungskontrolle sowie emotionaler Veränderungen und Verhaltensauffälligkeiten, die die körperliche Unversehrtheit und Lebensqualität der Klägerin schwerwiegend beeinträchtigen, aber nicht zu einer notstandsähnlichen Extremsituation führen⁵¹
- Erblindung in 20 bis 30 Jahren⁵²
- ADHS im Erwachsenenalter⁵³
- Hochgradige Sehstörung bei starker Kurzsichtigkeit bds. kombiniert mit Astigmatismus bei Kontaktlinsen- und Brillenunverträglichkeit⁵⁴
- Hochgradige Einschränkung der Sehfähigkeit auf einem Auge⁵⁵

⁴⁷ BSG-Urteil vom 02.09.2014, Az.: B 1 KR 4/13 R, zur Kuba-Therapie.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/173208> [Zugriff am 11.06.2024]

⁴⁸ BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 12/05 R, zur interstitiellen Brachytherapie mit Permanent-Seeds.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/55980> [Zugriff am 11.06.2024]

⁴⁹ BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 12/04 R, zu D-Ribose.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/57652> [Zugriff am 11.06.2024]

⁵⁰ BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 14/06 R, zu Cabergolin.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61101> [Zugriff am 11.06.2024]

⁵¹ BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 3/06 R zur Neuropsychologie.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61390> [Zugriff am 11.06.2024]

⁵² Nichtzulassungsbeschluss des BSG vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 16/06 B, zu keine akut drohende Erblindung

⁵³ BSG-Urteil vom 30.06.2009, Az.: B 1 KR 5/09 R, zu Methylphenidat.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/122821> [Zugriff am 11.06.2024]

⁵⁴ BSG-Urteil vom 05.05.2009, Az.: B 1 KR 15/08 R, zu Intraokularlinsen.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/119525> [Zugriff am 11.06.2024]

⁵⁵ BSG-Urteil vom 03.07.2012, Az.: B 1 KR 25/11 R, zu Bevacizumab.

Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/154929> [Zugriff am 11.06.2024]

- Urtikariavaskulitis mit begleitender Zungenschwellung mit Erstickungsgefahr, die mit Hilfe eines stets mitgeführten Notfallsets zu beherrschen war⁵⁶
- Querschnittslähmung nach Trümmerbruch des 4. und 5. Halswirbelkörpers⁵⁷
- Für das ungeborene Kind gefährliche CMV-Infektion in der Frühschwangerschaft (keine notstandsähnliche Lage, wenn die Wahrscheinlichkeit der Geburt eines gesunden Kindes deutlich überwiegt)⁵⁸

Eine verfassungskonforme Auslegung der Regelungen des Leistungsrechts der GKV kommt gemäß BSG-Rechtsprechung nur infrage, wenn das beanspruchte Arzneimittel oder die neue Methode auf die lebensbedrohliche Erkrankung als solche einwirkt und nicht nur deren weitere Auswirkungen abmildern soll.⁵⁹

2.4.8 Legende zu (8): Keine medizinischer Standardtherapie entsprechende Alternative verfügbar?

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

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

„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 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel", ABl L 311, S 67) auftreten, die eine weitere Anwendung der Standard-Arzneimitteltherapie ausschließen, und auch die Anwendung eines (weiteren) anderen anerkannten Arzneimittels ausschließt.“⁶⁰

⁵⁶ BSG-Urteil vom 13.12.2016, Az.: B 1 KR 1/16 R, zu IVIG.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/190427> [Zugriff am 11.06.2024]

⁵⁷ BSG-Urteil vom 16.08.2021, Az.: B 1 KR 29/20 R, zum Trainingsprogramm „Project Walk“.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/170360> [Zugriff am 11.06.2024]

⁵⁸ BSG-Urteil vom 24.01.2023, Az.: B 1 KR 7/22 R, zu Cytotec.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/node/173422> [Zugriff am 11.06.2024]

⁵⁹ BSG-Urteil vom 13.10.2010, Az.: B 6 KA 48/09 R, zu Megestat/Dronabinol. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/138655> [Zugriff am 11.06.2024];
BSG-Urteil vom 13.10.2010, Az.: B 6 KA 47/09 R zu Megestat. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/138654> [Zugriff am 11.06.2024]

⁶⁰ BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/58149> [Zugriff am 11.06.2024]

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 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.⁶¹ 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.⁶²

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

Behandlungsalternativen können entsprechend vorzugsweise über internationale und nationale Leitlinien recherchiert werden (zum Beispiel <http://www.leitlinien.de>, <http://www.sign.ac.uk>, <http://www.akdae.de>, <http://www.awmf-online.de>, dort insbesondere Nationale Versorgungsleitlinien, S3-Leitlinien, u. a.). Das Ergebnis beziehungsweise 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 zugänglich Studien. Nach höchstrichterlicher Rechtsprechung sind für den allgemein anerkannten Stand der Erkenntnis nicht nur inländische Fachexpertise, sondern auch der internationale Diskurs hinzuzuziehen.⁶³ Besondere Bedeutung haben nichtsdestotrotz die Stellungnahmen der Fachgesellschaften, insbesondere ärztliche Leitlinien und Empfehlungen.⁶⁴

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:

⁶¹ BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/58149> [Zugriff am 11.06.2024]

⁶² § 4 Absatz 13 AMG;
Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Online: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/2022-01-01> [Zugriff am 11.06.2024]

⁶³ BSG-Urteil vom 13.12.2005, Az.: B 1 KR 21/04 R, zu Kozijavkin.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/26339> [Zugriff am 11.06.2024]

⁶⁴ BSG-Urteil vom 19.11.1997, Az.: 3 RK 6/96, zu Hyperthermie

„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.“⁶⁵

Die indikationsbezogene Recherche nach zugelassenen Arzneimitteln ist auf der Seite der EMA (<https://ema.europa.eu>), in der AMLce-Datenbank ([https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-researchieren/AMLce/Datenbankinformation-AMLce-Medizinscher-Dienst/ node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-researchieren/AMLce/Datenbankinformation-AMLce-Medizinscher-Dienst/node.html)), über die Onlineversion der Roten Liste in Verbindung mit der Fachinformation (<https://www.rote-liste.de> beziehungsweise <https://www.fachinfo.de/>) oder auch in der Lauer-Taxe 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 werden beziehungsweise werden sollen. Die in den Fachinformationen aufgeführten Kontraindikationen sind bindend und Warnhinweise sind in der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung zu beachten.

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 verankerter Off-Label-Use ist regelhaft keine Standardtherapie, sondern nur Leistung der GKV, wenn die Kriterien des BSG hierfür erfüllt sind.⁶⁶

Bei der Abwägung von Off-Label-Use und einem Importarzneimittel ist die Evidenz maßgeblich. Eine generelle Bevorzugung des Off-Label-Use gegenüber einem Import ist nicht gerechtfertigt und nicht durch die BSG-Rechtsprechung gedeckt.⁶⁷

Ein in Anlage VI Teil B verorteter Off-Label-Use scheidet als Alternative aus. Im Notstand können auch Arzneimittel der Anlage VI Teil B der AM-RL zum Einsatz kommen, wenn die Therapiealternativen ausscheiden und sich Indizien für eine Wirksamkeit finden und der Nutzen ein mögliches Risiko überwiegt.

Auf ein anderes Arzneimittel, das ebenfalls zulassungsüberschreitend eingesetzt werden könnte, kann allenfalls ein Hinweis erfolgen, wenn für dieses Arzneimittel die Kriterien für einen Off-Label-Einsatz erfüllt sind und wenn die Evidenz für das vorgenannte Arzneimittel besser als für das beantragte Arzneimittel ist.

⁶⁵ BSG-Urteil vom 30.06.2009, Az.: B 1 KR 5/09 R, zu Methylphenidat.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/122821> [Zugriff am 11.06.2024]

⁶⁶ Vgl. unter anderem BSG-Urteil vom 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R, zu Sandoglobulin.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/1847> [Zugriff am 11.06.2024]

⁶⁷ BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 1/06 R, zu Ilomedin.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61815> [Zugriff am 11.06.2024]

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.

Der Wille der/des Versicherten, eine bestimmte Standardtherapie nicht in Anspruch zu nehmen, reicht nicht aus, dass diese Standardtherapie nicht in Frage 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.“⁶⁸

Entsprechend dem BSG-Urteil vom 02.11.2007, Az.: B 1 KR 11/07 R, zu Bluttransfusionen⁶⁹ 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 § 63ff. 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/der 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 gefährlichen Eingriffen, wie endoskopischen Untersuchungen, zumindest im Magen-Darm-Bereich. Dabei bekommt das Merkmal des Eingriffs in die körperliche Unversehrtheit (§ 65 Absatz 2 Nr. 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

⁶⁸ BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 12/05 R, zur Brachytherapie.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/55980> [Zugriff am 11.06.2024]

⁶⁹ BSG-Urteil vom 02.11.2007, Az.: B 1 KR 11/07 R, zu Bluttransfusionen.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/77482> [Zugriff am 11.06.2024]

Absatz 2 Nr. 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.⁷⁰

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.

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.

Mit Wirkung zum 22.07.2010 ist die Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung, AMHV) in Kraft getreten. Nach dieser Verordnung wird das Verfahren geregelt, um schwer erkrankten Patientinnen und Patienten, die mit zugelassenen Arzneimitteln nicht behandelt werden können, noch nicht genehmigte oder zugelassene Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.

In oben genannten Begutachtungsfällen ist ein Hinweis auf die Verfügbarkeit eines Wirkstoffes für eine bestimmte Indikation im Rahmen eines Härtefallprogramms angebracht.

⁷⁰ Mroczynski, P.: SGB I: Sozialgesetzbuch, allgemeiner Teil, Kommentar. 6., vollst. neubearb. Aufl., München: Beck, 2019. § 65 Rn. 15-23a.

Es kann gegebenenfalls darüber hinaus nach klinischen Studien zum Krankheitsbild generell gesucht werden, sollte eine entsprechende Studie identifiziert werden, die für die einzelne Versicherte / den einzelnen Versicherten grundsätzlich geeignet ist, kann im Gutachten darauf hingewiesen werden.

2.4.9 Legende zu (9): Indiziengestützte Hinweise auf Behandlungserfolg? Mehr Nutzen als Schaden?

Diese Frage stellt sich nach der Rechtsprechung nur bei lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlich verlaufenden oder gleichgestellten Erkrankungen, siehe Legende zu (7). Hier gelten nach § 2 Absatz 1a SGB V beim Fehlen von Alternativen in einer notstandsähnlichen Extremsituation abgestufte Anforderungen an die Evidenz. Diese sind niedriger als nach dem BSG-Urteil vom 19.03.2002 zu Sandoglobulin für den Off-Label-Use bei schwerwiegenden Erkrankungen, bei der eine zulassungsreife Datenlage notwendig ist.⁷¹

Für therapeutische Methoden gelten nach der Verfahrensordnung des G-BA 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 an-erkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen.

Das notwendige Evidenzniveau wurde durch das BSG unter anderem im Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex beschrieben. Danach müssen die vorhandenen Erkenntnisse abstrakt die Annahme rechtfertigen, dass die Anwendung des Arzneimittels eher zu einem therapeutischen Erfolg führt als seine Nichtanwendung. Dabei sind Abstufungen je nach Schwere und dem Stadium der Erkrankung vorzunehmen. Je nach Schwere und Stadium der Erkrankung können als Beurteilungsgrundlage beim Fehlen anderer Studien auch „Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Über-

⁷¹ BSG-Urteil vom 19.03.2002, Az.: B 1 KR 37/00 R, zu Sandoglobulin.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/1847> [Zugriff am 11.06.2024]

legungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. Ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen⁷² in Betracht kommen.

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).^{73, 74}

Die Rechtsprechung geht von dem Grundsatz aus: „je schwerwiegender die Erkrankung und ‚hoffnungsloser‘ die Situation, desto geringere Anforderungen an die ‚ernsthaften Hinweise‘ auf einen nicht ganz entfernt liegenden Behandlungserfolg.“⁷⁵ Geprüft werden muss, ob die Anwendung des Arzneimittels – unter Berücksichtigung der Spontanheilung und wirkstoffunabhängiger Effekte – eher zu einem therapeutischen Erfolg führt als die Nichtanwendung.

Bei Fehlen wissenschaftlicher Erklärungsmuster kann im Einzelfall bei vertretbaren Risiken auch die bloße ärztliche Erfahrung für die Annahme eines Behandlungserfolgs entscheidend sein, wenn sich diese Erkenntnis durch andere Ärzte in ähnlicher Weise wiederholen lässt. Dabei muss abgestellt werden auf die fachliche Einschätzung durch die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt unter Mitberücksichtigung der wissenschaftlichen Diskussion im betroffenen Fachgebiet.

Die wissenschaftliche Diskussion manifestiert sich insbesondere in Leitlinien, Äußerungen von wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Publikationen in Fachzeitschriften und deren Resonanz. Die Qualität der vorgelegten Unterlagen ist dabei zu bewerten. „Wissenschaftliche Diskussion“ geht über Meinungen aus dem Kreis der Hersteller und der Anwender hinaus. Einzelmeinungen sind hierbei nicht relevant. Im BVerfG-Beschluss vom 25.09.2023, Az.: 1 BvR 1790/23 zu Miglustat hält das Gericht die Feststellung für vertretbar, dass rein experimentelle Behandlungsmethoden, die nicht durch hinreichende Indizien gestützt sind (hier Datengrundlage auf Basis von Tierversuchen), nicht der Leistungspflicht der GKV unterfallen.⁷⁶

Zu prüfen ist, ob die fachliche Einschätzung durch die behandelnden Ärzte nachvollziehbar ist und in Art, Umfang und Inhalt dem ärztlichen Standard entspricht.

⁷² BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/58149> [Zugriff am 11.06.2024]

⁷³ § 35 Absatz 1b SGB V: Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel.
Online: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35.html [Zugriff am 11.06.2024]

⁷⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden: Version 7.0. Stand: 19.09.2023.
Online: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/> [Zugriff am 11.06.2024]

⁷⁵ BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/58149> [Zugriff am 11.06.2024]

⁷⁶ BVerfG-Beschluss vom 25.09.2023, Az.: 1 BvR 1790/23 zu Miglustat.
Online: https://www.bverfg.de/e/rk20230925_1bvr179023.html [Zugriff am 11.06.2024]

„Dabei soll auch der fachlichen Einschätzung der Wirksamkeit einer Methode im konkreten Einzelfall durch die Ärzte des Erkrankten Bedeutung zukommen, aber nur abgeschwächt im Sinne einer ‚weiteren Bedeutung‘ [...]. Mithin kann der Einschätzung des einzelnen Arztes eine ausschlaggebende Bedeutung nicht beigemessen werden, [...] wenn [...] die wissenschaftliche Diskussion und die Durchführung von Studien bereits in vollem Gange sind, sich schon zahlreiche Sachverständige geäußert haben sowie bereits Vergleiche mit anderen, in gleicher Weise Erkrankten möglich sind [...] und auch schon Ergebnisse vorliegen, die - sei es mangels Aussicht auf Heilung oder wegen unzuträglicher Nebenwirkungen - gegen die Anwendung einer Methode bzw eines Arzneimittels sprechen.“⁷⁷

Das Gleiche gilt für die vom Arzt dargelegte Nutzen-Risiko-Abwägung (Begleiterkrankungen, Konstitution, Wechselwirkungen), konkret bezogen auf die benannten und angestrebten Behandlungsziele.

Das BSG hat sich zu dem Umstand, dass relevante Daten zwar vorliegen, aber langjährig nicht veröffentlicht werden, in mehreren Urteilen geäußert. Die aktive Bereitschaft der Behandler, zum Abbau der (noch) vorhandenen Erkenntnisdefizite beizutragen, ist hiernach unverzichtbarer Teil des auch der grundrechtsorientierten Auslegung und § 2 Absatz 1a SGB V zugrunde liegenden medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisprozesses. Scheitert die Überprüfbarkeit der Methode nach Maßgabe der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft an der langjährig fehlenden, aber in Fachveröffentlichungen geforderten Publikation grundsätzlich verfügbarer Daten, sind derartige Erkenntnismängel nicht durch die grundrechtsorientierte Auslegung und § 2 Absatz 1a SGB V zu überwinden.⁷⁸

In dem BSG-Urteil vom 08.10.2019, Az.: B 1 KR 3/19 R, wird ausgeführt, dass in besonderen Situationen auch ein palliativer Behandlungsansatz dem Wirtschaftlichkeitsgebot besser gerecht werden kann als ein kurativer Behandlungsansatz, der dem allgemein anerkannten medizinischen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht entspricht:

„So liegt es etwa, wenn der palliative Behandlungsansatz nach der konkret-individuellen Chancen-/Risikoabwägung bei einer tödlichen Erkrankung einen größeren relativen Überlebensvorteil eröffnet als der als Alternative zu erwägende kurative Behandlungsansatz, weil dieser ein hohes Mortalitätsrisiko (durch die Behandlung selbst, typische Komplikationen und ggf eine sich anschließende infauste Rückfallwahrscheinlichkeit) aufweist und die (vorläufige) palliative Behandlung die (geringen) Erfolgsaussichten eines kurativen Behandlungsansatzes für die Zukunft nicht zunichte macht: In diesem Fall ist die sofortige kurative Behandlung weniger geeignet als die vorläufige palliative.“⁷⁹

⁷⁷ BSG-Beschluss vom 31.05.2006, Az.: B 6 KA 53/05 B, zu Immunglobulinen. Online: <https://www.rechtsportal.de/Rechtsprechung/Rechtsprechung/2006/BSG/Zulassung-von-Arzneimitteln-gerichtliche-Ueberpruefung-Kostenerstattung-durch-die-gesetzliche-Krankenversicherung-bei-medizinisch-fachlich-umstrittenen-Off-Label-Use> [Zugriff am 11.06.2024]

⁷⁸ BSG-Urteil vom 02.09.2014, Az.: B 1 KR 4/13 R, zur Kuba-Therapie. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/173208> [Zugriff am 11.06.2024];

BSG-Urteil vom 07.05.2013, Az.: B 1 KR 26/12 R, zu Kozijavkin. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/163615> [Zugriff am 11.06.2024]

⁷⁹ BSG-Urteil vom 08.10.2019, Az.: B 1 KR 3/19 R, zur Stammzelltransplantation. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/210058> [Zugriff am 11.06.2024]

„Grundsätzlich hat eine kurative Behandlung mit dem Ziel der Genesung Vorrang vor einer palliativen, die die Krankheit in ihren Auswirkungen und in ihrem zeitlichen Verlauf nur abschwächt. Die Wertung darf aber nicht abstrakt und bloß schematisch, losgelöst von der konkreten Behandlungssituation erfolgen [...]. Stehen etwa nach dem Qualitätsgebot nur noch palliative Therapien zur Verfügung, weil jede Möglichkeit kurativer Behandlung nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse als aussichtslos zu erachten ist, kommt eine Alternativbehandlung in Betracht, wenn für sie die auf Indizien gestützte Aussicht auf einen über die palliative Standardtherapie hinausreichenden Erfolg besteht.“⁸⁰

Ist die Anwendung mit unvermeidbaren Gefahren/Risiken im Hinblick auf das Behandlungsziel verbunden oder besteht eine Kontraindikation für die Anwendung des Arzneimittels bei der/dem konkreten Versicherten, ist die Behandlung für die Versicherte/den Versicherten nicht geeignet. Es kann keine sozialmedizinische Empfehlung ausgesprochen werden.

„Unter Berücksichtigung des gebotenen Wahrscheinlichkeitsmaßstabes [...] überwiegt bei der vor der Behandlung erforderlichen sowohl abstrakten als auch speziell auf den Versicherten bezogenen konkreten Analyse und Abwägung von Chancen und Risiken der voraussichtliche Nutzen [...].“⁸¹

Zur Prüfung können Leitlinien, Publikationen, Standardlehrbücher etc. herangezogen werden.

Aussagen, ob es sich um einmalige, in Intervallen stattfindende oder kontinuierliche Behandlung handelt, sind niederzulegen. Die Dosis und Dauer ist anhand von Literatur beziehungsweise Fach- oder Gebrauchsinformation für die konkret zu behandelnde Person auf Plausibilität zu prüfen. Bei nicht plausibel begründeten Abweichungen kann die Behandlung nicht empfohlen werden.

2.4.10 Legende zu (10): Zulassungsreife Datenlage?

Es müssen 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. Nach der geforderten zulassungsreifen Datenlage kann zunächst gesucht werden in:

- HTA-Berichten
- Systematischen Reviews inklusive Metaanalysen
- Evidenzbasierten Leitlinien.

In der Regel wird eine Suche nach Primärstudien erforderlich sein, die Übertragbarkeit auf den Einzelfall ist zu prüfen.

⁸⁰ BSG-Urteil vom 19.03.2020, Az.: B 1 KR 20/19 R, zur Stammzelltransplantation.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/211235> [Zugriff am 11.06.2024]

⁸¹ BSG-Urteil vom 04.04.2006, Az.: B 1 KR 7/05 R, zu Tomudex.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/58149> [Zugriff am 11.06.2024]

Eine zulassungsreife Datenlage erfordert in der Regel eine Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe. Die klinische Prüfung vor Zulassungserteilung ist regelhaft in drei Phasen gegliedert.

„Die Phase III-Studie dient dem eigentlichen Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit der neuen Substanz, der Bestätigung der in der Phase II-Studie gefundenen Hinweise. Diese konfirmatorische Studie erfordert Versuche an einer großen Zahl von Patienten (in der Regel mehr als 200). Es sind Verum- und Kontrollkollektiv (Vergleichsgruppen mit und ohne Therapie mit der Testsubstanz) hinreichender Größe sowie eine randomisierte (nach dem Zufallsprinzip erfolgte) Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen unverzichtbar. Der Vergleich dient der Unterscheidung der echten pharmakodynamischen Wirkungen von arzneistoffunabhängigen Effekten (...).

Obwohl sich die Phasen der klinischen Prüfung überschneiden können, müssen nach diesen Grundsätzen stets alle drei Phasen durchlaufen werden. Ergibt die Überprüfung einer durchgeführten Studie - auch der Phase III - keinen hinreichenden Beleg für einen zu erwartenden Behandlungserfolg in diesem Sinne, ist regelmäßig die dritte Voraussetzung für einen Off-Label-Use zu Lasten der GKV nicht erfüllt.“⁸²

Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hat sich jedoch auch nach der Häufigkeit der Erkrankung zu richten.

Hinweise, welche Datenlage bei der beantragten Indikation einer Zulassungsreife als angemessen angesehen wird, ergeben sich zum Beispiel über die Scientific Guidelines der EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>). In der Regel sind dies randomisierte, kontrollierte Studien.

Auch bei seltenen Erkrankungen (Orphan Drugs) hat die EMA klargestellt, dass die Patientinnen und Patienten mit solchen Leiden denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten haben. Auch Arzneimittel für seltene Leiden unterliegen daher folgerichtig im Wesentlichen den üblichen Zulassungsanforderungen.

Sofern das beantragte Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet im Ausland bereits zugelassen ist, können die entsprechenden zulassungsrelevanten Studien in die Bewertung einbezogen werden. Auskünfte zu den zulassungsbegründenden Studien finden sich gelegentlich auch bei den jeweiligen staatlichen Zulassungsbehörden, zum Beispiel FDA (<https://www.fda.gov/drugs> oder <https://www.drugs.com/>).

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.

Ob die Datenlage tatsächlich für eine behördliche Zulassung ausreichen würde, kann durch den Medizinischen Dienst nicht abschließend festgestellt werden, sondern obliegt einzig den dafür zuständigen Behörden.

⁸² BSG-Urteil vom 26.09.2006, Az.: B 1 KR 14/06 R, zu Cabergolin.
Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/61101> [Zugriff am 11.06.2024]

Auf einen möglichen Behandlungserfolg im Einzelfall kommt es nach BSG-Rechtsprechung nicht an:

„Der von der Klägerin speziell für ihren Einzelfall geltend gemachte Behandlungserfolg ist unerheblich, weil die streitige Therapie wissenschaftlich anerkannt wirksam sein muss, um den sich für den Behandlungs- und Versorgungsanspruch eines Versicherten aus § 2 Abs 1 und § 12 Abs 1 SGB V ergebenden Einschränkungen genügen zu können; der Anspruch umfasst folglich nur solche Leistungen, die zweckmäßig und wirtschaftlich sind und deren Qualität dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Hierzu genügt es nicht, dass die Arzneimitteltherapie bei einem Versicherten nach seiner eigenen Ansicht oder derjenigen seiner Ärzte positiv gewirkt haben soll und ggf herkömmlichen Arzneimitteln vorzuziehen ist [...].

Zu Qualität und Wirksamkeit eines Arzneimittels muss es vielmehr grundsätzlich zuverlässige wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen in dem Sinne geben, dass der Erfolg der Behandlungsmethode in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Anzahl von Behandlungsfällen belegt ist [...]. Auch bei einer erfolgten Arzneimittelanwendung sind Spontanheilungen und wirkstoffunabhängige Effekte mit in Rechnung zu stellen.“⁸³

Ein anderes Arzneimittel, das ebenfalls zulassungsüberschreitend eingesetzt werden soll, kann als Alternative benannt werden, wenn es in Anlage VI Teil A AM-RL benannt ist.

⁸³ BSG-Urteil vom 27.03.2007, Az.: B 1 KR 17/06 R, zu Immunglobulinen. Online: <https://www.sozialgerichtsbarkeit.de/legacy/68596> [Zugriff am 11.06.2024]

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

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 des Einsatzes von Off-Label-Use-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 Nr. 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 Off-Label-Use-Arzneimitteln werden im Modul „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden/Arzneimittelversorgung“ verortet. Der konkrete Anlassschlüssel für die Begutachtung zu Off-Label-Use-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.

Für den Anlassschlüssel 422 wurden nach Rücksprache mit der Geschäftsstelle QSKV keine darüber hinausgehenden spezifischen Qualitätskriterien festgelegt.

Sollte sich im Zuge der kontinuierlichen Evaluation ein Anpassungs- oder Ergänzungsbedarf der Qualitätskriterien ergeben, wird die Geschäftsstelle QSKV diesen koordinierend gegebenenfalls unter Hinzuziehung der SEG 6 veranlassen.