

## **Entscheidungsgrundlagen**

der Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr.2 SGB V und der Konkretisierung des Ausnahmetatbestandes nach § 35 Abs.1 Satz 3 2. HS SGB V zur Gruppenbildung unter Einbeziehung von Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 Satz 3 und Abs. 1a SGB V

<b>A.</b>	<b>Einführung</b>	<b>2</b>
<b>B.</b>	<b>Entscheidungsgrundlagen der Festbetragsgruppenbildung</b>	<b>2</b>
<b>C.</b>	<b>Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs.1 Satz 5 SGB V</b>	<b>9</b>
<b>D.</b>	<b>Anpassung und Aktualisierung der Festbetragsgruppen</b>	<b>10</b>

## A. Einführung

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

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

zusammengefasst werden; unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel sind zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind. Die nach S. 2 Nr. 2 und 3 gebildeten Gruppen müssen gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen; ausgenommen von diesen Gruppen sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist und die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Als neuartig gilt ein Wirkstoff, solange derjenige Wirkstoff, der als Erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht. Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen.

## B. Entscheidungsgrundlagen der Festbetragsgruppenbildung

Diese Entscheidungsgrundlagen sichern ein einheitliches Verfahren bei der Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 2 SGB V unter Berücksichtigung der Ausnahmeregelungen nach § 35 Abs.1 Satz 3 2. HS und Abs. 1a SGB V auf der Grundlage des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse i. S. d. § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Sie gewährleisten ein objektives, transparentes und nachprüfbares Verfahren der

Festbetragsgruppenbildung auch unter Berücksichtigung der evidenzbasierten Medizin

### **C. Konkretisierung der gesetzlichen Kriterien zur Gruppierung auf Wirkstoff-Ebene (Stufe 2)**

Bei der Gruppenbildung nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 2 SGB V sind folgende Kriterien zu beachten:

1. nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V
  - pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit
  - chemische Verwandtschaft
2. nach § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V
  - neuartige Wirkungsweise
  - therapeutische Verbesserung (auch § 35 Abs. 1a SGB V)

### **§ 1 Feststellung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit, chemische Verwandtschaft**

Für die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit kommt es auf die pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der Wirkstoffe an.

Nach der Gesetzessystematik erfolgt die Gruppenbildung auf der Ebene von Wirkstoffen. Als Ausgangspunkt für die Feststellung der Vergleichbarkeit von Wirkstoffen eignet sich die anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation der WHO (ATC-Code) nach Maßgabe des § 73 Abs.8 S. 5 SGB V. Danach können Festbetragsgruppen gebildet werden für Wirkstoffe, die einem Wirkprinzip (4. Ebene) zugeordnet sind, auch wenn sie sich in übergeordneten Klassifikationsmerkmalen unterscheiden. Allerdings ist bei auf dieser Grundlage vorgeschlagenen Festbetragsgruppen ergänzend zu prüfen, ob unter pharmakologisch-therapeutischen Gesichtspunkten bestimmte Wirkstoffe (5. Ebene) auch wegen einer relevanten therapeutischen Verbesserung oder wegen therapeutisch relevanter geringerer Nebenwirkungen von der

Gruppenbildung auszuschließen oder in Untergruppen zusammenzufassen sind.

Maßgebend für die Prüfung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Wirkstoffen, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der chemischen Verwandtschaft, sind die folgenden Kriterien:

## **1. Ebenen der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit**

### **1.1 pharmakologische Vergleichbarkeit**

Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich.

#### **1.1.1 Pharmakokinetik**

Pharmakokinetische Eigenschaften, durch Wirkstoff und/oder Galenik bedingt, finden u. a. Ausdruck in der Bioverfügbarkeit (absolute Bioverfügbarkeit, gemessen gegen eine parenterale Applikation), aber auch z. B. in einer unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeit und Wirkungsdauer.

Pharmakokinetische Parameter sind für die Festbetragsgruppenbildung dann relevant, wenn sie hinsichtlich der therapeutischen Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, nachweislich von erheblicher Bedeutung sind.

#### **1.1.2 Pharmakodynamik**

Allgemeine Voraussetzung für die Wirkung eines Arzneistoffs (Pharmakon) ist z. B: die Interaktion mit einem Rezeptor, der bestimmte physiologische Abläufe im Organismus steuert. Unter pharmakologischen Rezeptoren versteht man intrazelluläre oder membranständige Proteine, die nach Bindung eines Liganden an eine für diesen spezifische Rezeptorbindungsstelle einen Effekt hervorrufen.

Ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus ist Voraussetzung für die pharmakologische Vergleichbarkeit.

## **1.2 Chemische Verwandtschaft**

Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht. Eine chemische Verwandtschaft erstreckt sich nicht nur auf Molekülvariationen aus kombinatorischen Syntheseverfahren, sondern schließt auch Strukturformen ein, die auf Verfahren der Gentechnik oder des „molecular modeling“ beruhen. Chemisch verwandt sind z. B. aktive Stereoisomere und Racemate sowie Prodrugs. Chemische Verwandtschaft ist grundsätzlich auch bei unterschiedlichen Herstellungsverfahren gegeben.

## **1.3 Pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit**

Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus eine Zulassung für ein oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen.

## **§ 2 Ausnahmeregelungen nach § 35 Abs.1 Satz 3 und Abs.1 a Satz 2 SGB V**

Ausgenommen von der Gruppenbildung nach § 35 Abs.1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist und die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten.

§ 35 Abs. 1 a Satz 2 SGB V bestimmt, dass von der Gruppenbildung nach § 35 Abs.1 a Satz 1 SGB V patentgeschützte Wirkstoffe ausgenommen sind, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten.

## 1. Neuartige Wirkungsweise

Als neuartig gilt ein Wirkstoff, solange derjenige Wirkstoff, der als Erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht. Die Neuartigkeit der Wirkungsweise ist nur relevant für Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V i. S. des § 35 Abs. 1 Satz 3 und 4 SGB V.

## 2. Therapeutische Verbesserung

Ein Arzneimittel mit einem patentgeschützten Wirkstoff zeigt im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung i. S. des § 35 Abs. 1 Satz 3 und Abs. 1a Satz 2 SGB V, wenn in dem (den) gemeinsamen Anwendungsgebiet(en) ein Zusatznutzen mit einem therapeutisch relevanten Ausmaß nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse besteht.

Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere daraus ergeben, dass

- a) das Arzneimittel eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der Vergleichsgruppe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zeigt,
- b) das Arzneimittel über besondere Leistungsmerkmale verfügt, z. B.
  - Wechsel des Applikationsortes (z.B. systemisch, topisch),
  - Wechsel des Applikationsweges (z.B. oral, parenteral) oder
  - für die Therapie bedeutsame andere Galenik (z.B. retardiert/normal freisetzend)
- c) das Arzneimittel geringere Nebenwirkungen aufweist.

Als Nebenwirkung<sup>1</sup> bezeichnet man eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim

---

<sup>1</sup> Das Nebenwirkungs- wie auch das Interaktionspotential jedes einzelnen in einer Festbetragsgruppe zusammengefassten Wirkstoffs ist Bestandteil der arzneimittelgesetzlichen Zulassung und in der Fachinformation, als Grundlage für den bestimmungsgemäßen Gebrauch, beschrieben.

Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.<sup>2</sup>

Die Nebenwirkungen werden in der Regel der Organklassensystematik der WHO zugeordnet und nach Häufigkeitsklassen<sup>3</sup> quantifiziert. Art und Ausmaß beschreiben den Schweregrad der Nebenwirkungen. Eine Nebenwirkung ist schwerwiegend, wenn sie tödlich oder lebensbedrohend ist, zu Arbeitsunfähigkeit führt oder einer Behinderung oder hat eine stationären Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat.<sup>4</sup>

Geringere Nebenwirkung i. S. des § 35 Abs. 1 Satz 3 und Abs. 1a SGB V kann im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Vergleichsgruppe der Wegfall oder die erhebliche Verringerung des Häufigkeitsgrades einer schwerwiegenden Nebenwirkung sein.

### **§ 3 Nachweis der therapeutischen Verbesserung**

Maßstab für die Beurteilung einer therapeutischen Verbesserung ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

---

2 Kloesel/Cyran, Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG), § 4 Rn. 48 lit.a); 3. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmisbrauch, nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG, BAnz. Nr.97 v.25.Mai 1996, S.5929

3 SPC-Guideline (Guideline on Summary of Product Characteristics, Guideline on the Readability of the Label and Package Leaflet)

- sehr häufig ( $\geq 10\%$ ),
- häufig ( $\geq 1\% - < 10\%$ ),
- gelegentlich ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ ),
- selten ( $\geq 0,01\% - < 0,1\%$ ) bis
- sehr selten ( $< 0,01\%$ )

und Einzelfällen.

4 Kloesel/Cyran, AMG, § 4 Rn. 48 lit. b); 3. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmisbrauch, nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG, BAnz. Nr.97 v.25.Mai 1996, S.5929

## **1. Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse<sup>5</sup>**

Dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht eine therapeutische Verbesserung, wenn sie von der großen Mehrheit der einschlägigen Fachleute (Ärzte, Wissenschaftler) befürwortet wird. Von einzelnen, nicht ins Gewicht fallenden Gegenstimmen abgesehen, muss über die Zweckmäßigkeit der therapeutischen Verbesserung Konsens bestehen. Das setzt im Regelfall voraus, dass über Qualität und Wirksamkeit der therapeutischen Verbesserung zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können. Die therapeutische Verbesserung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Der Erfolg muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Wirksamkeit der therapeutischen Verbesserung ablesen lassen.

## **2. Unterlagen für den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung**

### **2.1 Vergleichsstudien**

- a) Die therapeutische Verbesserung soll in randomisierten, doppelblinden und kontrollierten direkten Vergleichsstudie guter Qualität anhand relevanter klinischer Endpunkte nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen.
- b) Die Studien sollen eine positive Beeinflussung klinisch bedeutsamer Endpunkte zeigen, die möglichst prognostisch relevant sind.
- c) Sie sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind.

---

<sup>5</sup> Die nachfolgende Definition entspricht der ständigen Rechtsprechung des BSG zur Auslegung des § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V, der als Leitnorm den Versorgungsstandard für die Leistungspflicht der GKV festlegt; vgl. zum Ganzen BSG, Urt. v. 19.02.2002, Az.: B 1 KR 16/00 R

- d) Sie sollen gegenüber Standardmitteln der Vergleichsgruppe durchgeführt werden, um die mögliche Überlegenheit der therapeutischen Verbesserung mit ausreichender Sicherheit prüfen zu können.

## **2.2 Placebo-kontrollierte Studien**

Liegen Vergleichsstudien nicht vor, ist zu prüfen, ob placebo-kontrollierte Studien verfügbar sind, die sich für den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung eignen und den unter 2.1. beschriebenen Qualitätsanforderungen entsprechen.

## **2.3 Entscheidung des Unterausschusses**

Der Unterausschuss prüft die nach 2.1 und 2.2 vorgelegten Studien hinsichtlich ihrer Planungs, Durchführungs- und Auswertungsqualität und entscheidet über ihre Aussagekraft zur Relevanz der therapeutischen Verbesserung unter Berücksichtigung der aktuellen Fachinformation.

## **C. Ermittlung der Vergleichsgrößen gemäß § 35 Abs.1 Satz 5 SGB V**

Gemäß § 35 Abs.3 Satz 5 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss die für die Festsetzung von Festbeträgen nach § 35 Abs.3 SGB V notwendigen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen zu ermitteln.

## **§ 1 Verordnungsgewichtete durchschnittliche Wirkstärke**

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs.1 Satz 5 wird die verordnungsgewichtete durchschnittliche Wirkstärke bestimmt. Sie wird nach Maßgabe der folgenden Methodik ermittelt:

## **1. Ermittlung der gewichteten Wirkstärke**

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zugelassen werden. Um der therapeutischen Relevanz der einzelnen Wirkstärken angemessen Rechnung zu tragen, ist ihre jeweilige Verordnungshäufigkeit zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck werden für jeden einzelnen Wirkstoff die zu den im Markt verfügbaren Wirkstärken ausgewiesenen Verordnungen anhand der zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten des GKV-Arzneimittelindex herangezogen.

Jeder wirkstärkenbezogen ermittelte prozentuale Verordnungsanteil wird zunächst abgerundet und zu diesem Ergebnis der Wert 1 addiert. Der Gewichtungswert ist also stets die nächst größere ganze Zahl. Jede Wirkstärke wird dann mit ihrem Gewichtungswert multipliziert und als gewichtete Wirkstärke ausgewiesen.

## **2. Ermittlung der durchschnittlichen Wirkstärke**

Anschließend werden für jeden einzelnen Wirkstoff die gewichteten Wirkstärken addiert und durch die Summe der Gewichtungswerte des Wirkstoffes dividiert. Die so ermittelte durchschnittliche Wirkstärke ergibt die Vergleichsgröße. Diese berücksichtigt die Verordnungsrelevanz der einzelnen Wirkstärken und erlaubt einen quantitativen Vergleich der therapeutischen Einsatzbreite des jeweiligen Wirkstoffes.

## **D. Anpassung und Aktualisierung der Festbetragsgruppen**

Festbetragsgruppen als Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses müssen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und deshalb in geeigneten Zeitabständen überprüft werden. Dies gilt auch für signifikante Änderungen der prozentualen Verordnungsanteile einzelner Wirkstärken eines bestimmten Wirkstoffes.