

**Zusammenfassende Dokumentation**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage I (OTC-Übersicht)**

***Nr. 30 L-Methionin***

Vom 18. August 2011

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Beschluss	6
5.	Anhang	7
5.1	Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 18. Oktober 2011 / Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V	7
5.2	Ergänzende Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss vom 18. August 2011 über die Änderung der AM-RL, Anlage 1, Nr. 30 (L-Methionin) vom 27. Januar 2012	9
5.3	Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 8. Februar 2012 / Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Schreiben des G-BA vom 27. Januar 2012	11
5.4	Ergänzende Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss vom 18. August 2011 über die Änderung der AM-RL, Anlage 1, Nummer 30 (L-Methionin) vom 14. Mai 2012	13
5.5	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	16
5.6	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>18</b>

1.	Bewertungsgrundlagen	18
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	18
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>20</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	34
3.	Auswertung der Stellungnahmen	34

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Der Gemeinsame Bundesausschuss legt gemäß § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können. Dabei ist der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen (§ 34 Abs. 1 Satz 3 SGB V).

Gemäß § 34 Abs. 1 Satz 5 SGB V gilt der Ausschluss nach Satz 1 nicht für

1. versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr,
2. versicherte Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen.

Die gesetzlichen Kriterien sind in § 12 Abs. 3 und 4 der gültigen Arzneimittel-Richtlinie wie folgt konkretisiert:

§ 12 Abs. 3 *Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder wenn sie aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.*

§ 12 Abs. 4 *Ein Arzneimittel gilt als Therapiestandard, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.*

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragte - zeitgleich zum Beschluss am 21. Dezember 2004 zur Aufnahme von L-Methionin in die Arzneimittel-Richtlinie - das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen.

Das IQWiG erstellte einen Abschlussbericht zu L-Methionin bei Patienten mit neurogener Blasenstörung (Auftrag A04-02 Version 1.0 Stand: 11.05.2010).

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 34 Abs. 1 Satz 2 in Verbindung mit § 12 Abs. 3 und 4 der AM-RL sowie Kapitel 4 § 31 Abs. 1 und 2 Verfahrensordnung (VerfO) für die Aufnahme von L-Methionin in Anlage I der AM-RL nicht gegeben sind.

Auch die Würdigung der im Rahmen eines durchgeführten Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen führt zu keinem anderen Ergebnis.

## **3. Verfahrensablauf**

In der Sitzung am 7. September 2010 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage I (OTC-Übersicht) vor dem Hintergrund der Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichtes A04-02 „L-Methionin bei neurogenen Blasenstörungen“ abschließend beraten und nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

In Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie wird die Regelung in Nummer 30 mit dem Inhalt „L-Methionin nur zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos geblieben sind“ gestrichen.

Nach Würdigung der Stellungnahmen wurde der Entwurf der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage I Nr. 30 zu L-Methionin im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 13. Juli 2011 abschließend beraten. Der Unterausschuss „Arzneimittel“

spricht sich gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss für eine Streichung der Regelung zu Nr. 30 der Anlage I mit dem Inhalt „L-Methionin nur zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos geblieben sind“ aus.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
24. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. September 2010	Beratung und Konsentierung des Beschlusses zur Einleitung eines Stimmnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage I (OTC-Übersicht)
36. Sitzung UA „Arzneimittel“	13. Juli 2011	Beratung und Konsentierung des Beschlusses zur Änderung AM-RL in Anlage I (OTC-Übersicht)
37. Sitzung Plenum	18. August 2011	Beschlussfassung

#### 4. **Beschluss**

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage I (OTC-Übersicht)**  
**Nummer 30 L-Methionin**

Vom 18. August 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. August 2011 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie wird die Regelung in Nummer 30 mit dem Inhalt „L-Methionin nur zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungs-training erfolglos geblieben sind“ gestrichen.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. August 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hess

## 5. Anhang

### 5.1 Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 18. Oktober 2011 / Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit · 10787 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystr. 8  
10623 Berlin

vorab per Fax 030-275838-105

Dr. Ulrich Orłowski  
Ministerialdirektor

Leiter der Abteilung 2  
Gesundheitsversorgung  
Krankenkassenleitung

HANDBESCHRIFT Rochestraße 1, 53123 Bonn  
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn  
11055 Berlin

TEL +49 (0)228 99 441-2000 / 1330

FAX +49 (0)228 99 441-4920 / 4947

E-MAIL [ulrich.orlowski@bmg.bund.de](mailto:ulrich.orlowski@bmg.bund.de)

Bonn, 18. Oktober 2011

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18. August 2011  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I (OTC-Übersicht)  
Nummer 30 L-Methionin**

**Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Übersendung Ihres Beschlusses vom 18. August 2011 zur Streichung der Regelung in Nummer 30 der Anlage I (OTC-Übersicht) der Arzneimittel-Richtlinie (L-Methionin).

Der G-BA stützt sich maßgeblich auf den Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen vom 11. Mai 2010. Dieser Bericht schließt ausschließlich folgende Studie ein: Günther M, Noll F, Nützel R, Gläser E, Kramer G, Stöhrer M. Harnwegsinfektprophylaxe: Urinansäuerung mittels L-Methionin bei neurogener Blasenfunktionsstörung. *Urologe B* 2002; 42(3): 218-220. Dieses wissenschaftliche Erkenntnismaterial lag bereits zum Zeitpunkt der erstmaligen Beschlussfassung des G-BA zu L-Methionin am 21. Dezember 2004 vor und wurde berücksichtigt. Das Bundesministerium für Gesundheit geht davon aus, dass diese Studie bereits damals so bewertet wurde, dass sich eine Aufnahme von L-Methionin in die sog. OTC-Ausnahmeliste der Arzneimittel-Richtlinie nicht unmittelbar aus ihr ergab.

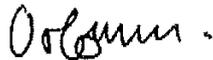
Unabhängig von der vorhandenen Studienlage wurde seinerzeit dennoch durch ausdrücklichen Verweis auf die deutsche Versorgungssituation eine Aufnahme des Arzneimittels L-Methionin nur zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen, bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos

geblieben sind, beschlossen. Es ist nicht ersichtlich, welche sachlichen Gründe für die nunmehr davon abweichende Bewertung maßgeblich sind. Aufgrund welcher neuen Erkenntnisse hält der G-BA eine Aufnahme von L-Methionin auf die sog. OTC-Ausnahmeliste aktuell für nicht mehr erforderlich? Welche konkreten Veränderungen gibt es in der deutschen Versorgungssituation?

Liegen dem G-BA Erkenntnisse vor, dass es andere erstattungsfähige Therapiealternativen zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff L-Methionin gibt, die als Therapiestandard zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen, bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos geblieben sind, gelten?

Es wird darauf hingewiesen, dass nach § 94 Abs. 1 S. 3 SGB V der Lauf der Beanstandungsfrist bis zum Eingang Ihrer Auskunft unterbrochen ist.

Mit freundlichen Grüßen  
im Auftrag



Dr. Orłowski

5.2 **Ergänzende Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss vom 18. August 2011 über die Änderung der AM-RL, Anlage 1, Nr. 30 (L-Methionin) vom 27. Januar 2012**

Ausgang am:  
01. Feb. 2012  
Verteilt:  
Vorsand von: *St.*  
Abteil. A2: *Bauckhagen MS*



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchadresse:  
Wagholstraße 8  
10823 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Astrid Johansson  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838234

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
astrid.johansson@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
Jah

Datum:  
27. Januar 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 93 06, 15593 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit  
Herrn Dr. Ulrich Orłowski  
Ministerialdirektor  
Abteilung 2 Gesundheitsversorgung  
Krankenversicherung

53107 Bonn

**Ergänzende Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V  
zum Beschluss vom 18.08.2011 über die Änderung der AM-RL, Anlage 1, Nr. 30  
(L-Methionin)**

Sehr geehrter Herr Dr. Orłowski,

wir danken für Ihr Schreiben vom 10. Oktober 2011 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18. August 2011 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage I (OTC-Übersicht) Nummer 30 L-Methionin.

Ihrer Bitte um eine ergänzende Stellungnahme gemäß § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V im Hinblick auf die Darstellung der sachlichen Gründe für eine Streichung der Nr. 30 (L-Methionin) in der Anlage I kommen wir gerne nach. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. November 2011 über Ihr Schreiben beraten und begründet den Beschluss zu L-Methionin ergänzend wie folgt:

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2004 erfolgte die Aufnahme von L-Methionin in die OTC-Übersicht der seinerzeitigen AM-RL. Der Beschluss basiert auf einem Abwägungsprozess unter Berücksichtigung der damaligen Verwaltungspraxis und der – noch nicht abschließenden – Bewertung der identifizierten Evidenz.

Aufgrund der engen gesetzlichen Fristen zur Zusammenstellung einer Übersicht der als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung ausnahmsweise verordnungsfähigen nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel wurde vor dem Hintergrund der Versorgungssituation, trotz der Bedenken im Hinblick auf eine ggf. unzureichende Evidenz, zunächst eine Aufnahme von L-Methionin in die OTC-Übersicht der AM-RL befürwortet. Zeitgleich erfolgte jedoch die Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung des Nutzens von L-Methionin im Vergleich zu einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlung oder zu Placebo, um der zunächst vorbehaltlichen Aufnahme Rechnung tragend eine umfassende Evidenzüberprüfung zu erwirken. Denn die auf pathophysiologischen Überlegungen beruhende Beeinflussung der Steinneubildung ist

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenkassengesellschaft, Berlin - GKV Spitzenverband, Berlin -  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin - Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

ebenso mit spezifischen Nahrungsbestandteilen, also nichtmedikamentösen Maßnahmen, möglich.

Mit der nun vorliegenden Bewertung durch das IQWiG hat sich bestätigt, dass die Anwendung von L-Methionin bei Patienten mit neurogener Blasenlähmung nicht den Anforderungen an einen Therapiestandard nach 4. Kapitel § 31 VerfO entspricht.

Maßgeblich für die Feststellung eines Therapiestandards ist ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen des nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung. Durch die systematische Literaturrecherche des IQWiG konnten die geforderten Studien nicht identifiziert werden. Deshalb hat der G-BA unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich die Evidenzlage nicht maßgeblich verbessert hat, den zur Prüfung vorgelegten Beschluss zur Aufhebung der ausnahmsweisen Verordnungsfähigkeit von L-Methionin i. S. d. § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V gefasst.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind nach § 34 SGB V von der Versorgung grundsätzlich ausgeschlossen. Bei der Bewertung, ob ein Arzneimittel Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung ist und somit nur ausnahmsweise zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden kann, ist daher auf die Aussagekraft der zur Verfügung stehenden Evidenzlage abzustellen. Der G-BA hat zum Zeitpunkt der Beschlussfassung im Jahr 2004 zwar schwerwiegende methodische Mängel der maßgeblich zu berücksichtigenden Studie von Günther et al. 2002 aufgezeigt, jedoch auch mit der zeitgleichen Auftragserteilung des IQWiG zum Ausdruck gebracht, dass die abschließende Bewertung der Evidenz auf Grundlage einer IQWiG-Empfehlung erfolgen soll. Um der Versorgungssituation vorübergehend Rechnung zu tragen, wurde die Aufnahme des Arzneimittel L-Methionin empfohlen.

Selbst wenn keine erstattungsfähigen Verordnungsalternativen zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei Patienten mit neurogener Blasenlähmung zur Verfügung stehen, ergibt sich daraus keine andere Bewertung zur Anwendung von L-Methionin.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Rainer Hess

5.3 Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 8. Februar 2012 / Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Schreiben des G-BA vom 27. Januar 2012



Bundesministerium  
für Gesundheit

Deutscher Bundestag  
Bundestag  
Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystr. 8  
10623 Berlin

vorab per Fax 030-275836-105

Dr. Ulrich Oriowski  
Ministerialdirektor

Leiter der Abteilung 2  
Gesundheitsversorgung  
Krankenversicherung  
Hausanschrift: Rochusstraße 1, 53123 Bonn  
Friedrichstraße 106, 10117 Berlin  
Postanschrift: 53107 Bonn  
11055 Berlin

TEL: +49 (0)228 86 441-2000 / 1330  
FAX: +49 (0)228 86 441-4920 / 4847  
EMAIL: ulrich.oriowski@bmg.bund.de

Berlin, 8. Februar 2012

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18. August 2011  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I (OTC-Übersicht)  
Nummer 30 L-Methionin**

**Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V,  
Ihr Schreiben vom 27.01.2012**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Übersendung Ihrer Stellungnahme vom 27.01.2012 zu dem Beschluss vom 18. August 2011 zur Streichung der Regelung in Nummer 30 der Anlage I (sog. OTC-Übersicht) der Arzneimittel-Richtlinie (L-Methionin).

Voraussetzung für die Aufnahme von Arzneimitteln auf die sog. OTC-Übersicht ist gemäß § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V, dass ein Arzneimittel als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung gilt. Im vorliegenden Fall gibt es zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen, bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos geblieben sind, ein zugelassenes Arzneimittel.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung begründet die grundsätzliche Eignung des Arzneimittels zur Anwendung im Anwendungsgebiet. Sie ist zwar grundsätzlich nicht zwangsläufig ein Beleg für die Geltung als Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Steht als einzige Therapie ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, kann der Therapiestandard jedoch nicht wegen eines nicht hinreichend nachgewiesenen Nutzens verneint werden. Denn durch die arzneimittelrechtliche Zulassung sind Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels geprüft und bestätigt worden. Den Bewertungen der Zulassungsbehörde dürfen Beschlüsse des G-BA – auch bei der Feststellung des Therapiestandards, soweit sie auf dem Nachweis

Seite 2 von 3

des medizinischen Nutzens beruht – nicht widersprechen. Sofern der G-BA das Streichen von L-Methionin allein mit dem fehlenden Nutznachweis begründet, müsste dies zu einer Beanstandung des Beschlusses führen.

Sie erhalten daher erneut Gelegenheit, den Therapiestandard zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinerin, bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos geblieben sind, darzulegen.

Es wird darauf hingewiesen, dass nach § 94 Abs. 1 S. 3 SGB V der Lauf der Beanstandungsfrist bis zum Eingang Ihrer Auskunft unterbrochen ist.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag



Dr. Orłowski

5.4 **Ergänzende Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss vom 18. August 2011 über die Änderung der AM-RL, Anlage 1, Nummer 30 (L-Methionin) vom 14. Mai 2012**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 00 00, 10900 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit  
Herrn Dr. Ulrich Orłowski  
Ministerialdirektor  
Abteilung 2 Gesundheitsversorgung  
Krankenversicherung

53107 Bonn

Ausgang am:  
16. Mai 2012  
Verteilt  
Versandt von:  
Abgabe AZ:



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wagelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartnerin:  
Astrid Johnson  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
astrid.johnson@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
Jah

Datum:  
14. Mai 2012

**Ergänzende Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V  
zum Beschluss vom 18.08.2011 über die Änderung der AM-RL, Anlage 1, Nummer 30  
(L-Methionin)**

Sehr geehrter Herr Dr. Orłowski,

wir danken für Ihr Schreiben vom 8. Februar 2012 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18. August 2011 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage I (OTC-Übersicht) Nummer 30 L-Methionin.

Ihrer erneuten Bitte um eine ergänzende Stellungnahme gemäß § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V im Hinblick auf die Darstellung der sachlichen Gründe für eine Streichung der Nummer 30 (L-Methionin) in der Anlage I kommen wir gerne nach. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seinen Sitzungen am 5. März und 10. Mai 2012 über Ihr Schreiben beraten und begründet den Beschluss zu L-Methionin ergänzend wie folgt:

Apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige L-Methionin-haltige Arzneimittel stellen nicht den Therapiestandard zur Vermeidung der Steinneubildung bei neurogener Blasenlähmung nach den Vorgaben des 4. Kapitel § 31 VerfO dar.

L-Methionin-haltige Arzneimittel sind laut Fachinformation zugelassen zur Harnansäuerung mit dem therapeutischen Ziel, unter anderem zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen (Struvit, Karbonatapatit, Brushit) oder Hemmung des Bakterienwachstums. Den Angaben der Fachinformation folgend beruht die pharmakologische Wirkung auf der Ansäuerung des Harns. Dies spiegelt sich auch in der Zuordnung der Gruppe nach der Klassifizierung des Anatomisch-Therapeutischen-Chemischen (ATC) Codes wider. Nach der ATC-Klassifizierung ist L-Methionin ein den Harn ansäuern-des Mittel (ATC-Code: G04BA04). Der harnansäuern-de Effekt verbessert laut Fachinfor-mation von Methionin die Steinlöslichkeit und ist ein wesentliches Prinzip zur Vermeidung von Steinneubildungen bei Phosphatsteinen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenkassengesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Das IQWiG identifizierte im Abschlussbericht eine Arbeit zur Bewertung des Nutzens von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen im Vergleich zu Placebo sowie medikamentösen oder nicht medikamentösen Behandlungen. Es handelt sich um die Arbeit von Günther et al. 2002<sup>1</sup> (randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie an 89 Patienten mit einer kompensierten neurogenen Blasenfunktionsstörung nach Rückenmarkstrauma). Bei der Studie von Günther et al. 2002 war der primäre Endpunkt Anzahl der Harnwegsinfektionen (Diagnosekriterien: Bestimmung der Keimzahl, Vorliegen klinischer Symptome). Des Weiteren lagen Angaben zu unerwünschten Ereignissen vor. Aussagen zur pH-Wert-Beeinflussung des Urins oder der Prophylaxe von Harnsteinneubildung wurden nicht getroffen.

Zur Ansäuerung des Harns als wesentliches Prinzip zur Vermeidung von Steinneubildung steht ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges, apothekenpflichtiges Arzneimittel mit einem Wirkstoff derselben ATC Gruppe (Wirkstoff: Ammoniumchlorid; Handelsname Extin N) zur Verfügung. Auch nicht medikamentöse Maßnahmen wie z.B. Cranberry-Produkte werden diskutiert. In einem Cochrane Review von Jepson et al.<sup>2</sup> wird die Wirkung von Cranberries auf die Vermeidung von Harnwegsinfekten untersucht. In einer Meta-Analyse aus vier Studien konnte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Harnwegsinfekten durch Cranberry-Produkte gegenüber Placebo über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten festgestellt werden.

Darüber hinaus steht L-Methionin als Nahrungsergänzungsmittel u.a. in 500mg Kapseln und damit entsprechend der Wirkstärke des zugelassenen, nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels zur Verfügung. Nahrungsergänzungsmittel hat der Gesetzgeber indes von vornherein nicht in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen (vgl. zuletzt BSG, Urt. v. 08.11.2011 – Az.: B 1 KR 20/10 R), so dass auch vor diesem Hintergrund die Feststellung des G-BA, dass L-Methionin nicht den Therapiestandard zu Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung darstellt, gerechtfertigt ist. Insbesondere in diesem Mischbereich kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit ablehnen, solange nicht ein zusätzlicher krankheitsspezifischer Nutzen der betroffenen Arzneimittel gegenüber anderen, nicht medikamentösen Maßnahmen belegt ist (dazu BSG, Urt. v. 06.03.2012 – Az.: B 1 KR 24/10 R).

Demzufolge widerspricht der G-BA auch nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels, wenn er im Rahmen einer vergleichenden Betrachtung L-Methionin-haltiger Präparate mit anderen medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen zu der Einschätzung gelangt ist, dass sich L-Methionin bei der Vermeidung von Steinneubildung auf Grundlage der identifizierten Evidenz nicht als unverzichtbar bzw. essentiell für die Therapie bei neurogener Blasenlähmung erweist. Hierzu fehlt es – ungeachtet seiner Wirksamkeit – an der durch wissenschaftliche Studien hinreichenden Untermauerung von L-Methionin als Standardtherapeutikum. Auf dieser Grundlage kam der G-BA daher abschließend zu dem Ergebnis, dass es einen Behandlungsstandard zur Vermeidung der Steinneubildung bei neurogener Blasenlähmung nicht gibt. Damit fehlt es an einer der notwendigen Voraussetzungen des § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V, so dass die beschlossene Streichung der Nummer 30 (L-Methionin) Anlage I zur

<sup>1</sup> Günther et al. Harnwegsprophylaxe – Urinansäuerung mittels L-Methionin bei neurogener Blasenfunktionsstörung. *Urologe [B]* 2002 42:218-220

<sup>2</sup> Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 Issue 1. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub4.

AM-RL im Einklang mit den rechtlichen Vorgaben steht, ohne den Bewertungen der Zulassungsbehörde zu widersprechen.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Rainer Hess

## 5.5 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

vorab per Fax: 030 – 276838105

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Adina Wiebe  
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 18. Mai 2012  
AZ 213 - 21432 - 01

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 18. August 2011**

hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I (OTC-Übersicht)  
Nummer 30 L-Methionin**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 18. August 2011 über eine  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße  
Straßenbahn M 1

## 5.6 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Ministerium für  
Bundesangelegenheiten  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 1. Juni 2012  
BAnz AT 01.06.2012 B5  
Seite 1 von 1

---

### **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage I (OTC-Übersicht)  
Nummer 30 L-Methionin**

**Vom 18. August 2011**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. August 2011 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. April 2012 (BAnz AT 16.05.2012 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie wird die Regelung in Nummer 30 mit dem Inhalt „L-Methionin nur zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos geblieben sind“ gestrichen.

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. August 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hess

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen“ (Auftrag A04-02 Version 1.0 Stand: 11.05.2010) zugeleitet.

Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß seinem Methodenpapier Version 3.0 erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

### **2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung**

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35 b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Im Ergebnis wurde vom IQWiG eine randomisierte klinische Studie identifiziert, die jedoch keine verlässlichen Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten liefert.

Entsprechend dem Ergebnis stellte das IQWiG fest, dass es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von L-Methionin bei der Behandlung von Patienten mit neurogener Blasenstörung gibt.

Ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen von L-Methionin zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung konnte somit nicht festgestellt werden.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 34 Abs. 1 Satz 2 in Verbindung mit § 12 Abs. 3 und 4 der AM-RL sowie Kapitel 4 § 31 Abs. 1 und 2 Verfahrensordnung (VerfO) für die Aufnahme von L-Methionin in Anlage I der AM-RL nicht gegeben sind.

Auch die Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen führt zu keinem anderen Ergebnis.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e. V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Uferstrasse 4	51063 Köln
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher	Deutsches Apothekerhaus	10117 Berlin

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Apothekerverbände (ABDA)	Jägerstraße 49/50	
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 153 S. 3 395 vom 8. Oktober 2010).

BAnz. Nr. 153 (S. 3395) vom 08.10.2010

**Bekanntmachung** [1744 A]  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**gemäß §91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch**  
**(SGB V)**

**Vom 7. September 2010**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 7. September 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage I:**  
Streichung der Regelung in Nummer 30 (L-Methionin)

Gemäß §92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 6. Oktober 2010 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

5. November 2010

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
E-Mail: otc@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 7. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß §91 SGB V  
Der Vorsitzende  
H e s s

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
A. Johnsson  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
Joh/uh/OTC

Datum:  
5. Oktober 2010

### **Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage I zum Abschnitt F nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 7. September 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage I einzuleiten. Anlage I (OTC-Übersicht) zum Abschnitt F nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- **Streichung der Regelung in Nummer 30 (L-Methionin)**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**5. November 2010**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
otc@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

  
i.A. Astrid Johnsson  
Referentin

### Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

#### Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doi/doi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doi/doi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000



**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
**der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I (OTC-Übersicht)**

Vom 7.September 2010

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 7.September 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. In Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie wird die Regelung in Nummer 30 mit dem Inhalt „L-Methionin nur zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos geblieben sind“ gestrichen.
- II. Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie tritt am Tage nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 7.September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens**  
**zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage I (OTC-Übersicht)**

Vom 7. September 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>3</b>
3.1	Zeitlicher Beratungsverlauf	4

## 1. Rechtsgrundlagen

Nach § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Der Gemeinsame Bundesausschuss legt gemäß § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können. Dabei ist der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen (§ 34 Abs. 1 Satz 3 SGB V).

Gemäß § 34 Abs. 1 Satz 5 SGB V gilt der Ausschluss nach Satz 1 nicht für

1. versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr,
2. versicherte Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen.

Die gesetzlichen Kriterien sind in § 12 Abs. 3 und 4 der gültigen Arzneimittel-Richtlinie wie folgt konkretisiert:

§ 12 Abs. 3 *Eine Krankheit ist schwerwiegend, wenn sie lebensbedrohlich ist oder wenn sie aufgrund der Schwere der durch sie verursachten Gesundheitsstörung die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt.*

§ 12 Abs. 4 *Ein Arzneimittel gilt als Therapiestandard, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.*

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragte zeitgleich zum Beschlusses am 21. Dezember 2004 zur Aufnahme von L-Methionin in die Arzneimittel-Richtlinie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen.

Die Empfehlungen des vom IQWiG erstellten Abschlussberichts (Auftrag A04-02 Version 1.0 Stand: 11.05.2010) wurden von der vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzten Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche erfolgte eine Nutzenbewertung von L-Methionin unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten, die mittels randomisierter klinischer Studien erfasst wurden.

Im Ergebnis wurde vom IQWiG eine randomisierte klinische Studie identifiziert, die jedoch keine verlässlichen Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten liefert.

Entsprechend dem Ergebnis stellte das IQWiG fest, dass es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von L-Methionin bei der Behandlung von Patienten mit neurogener Blasenstörung gibt.

Ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen von L-Methionin zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung konnte somit nicht festgestellt werden.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 34 Abs. 1 Satz 2 in Verbindung mit § 12 Abs. 3 und 4 der AM-RL sowie Kapitel 4 § 31 Abs. 1 und 2 Verfahrensordnung (VerfO) für die Aufnahme von L-Methionin in Anlage I der AM-RL nicht gegeben sind.

## **3. Verfahrensablauf**

In der Sitzung am 7. September 2010 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage I (OTC-Übersicht) vor dem Hintergrund der Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichtes A04-02 „L-Methionin bei neurogenen Blasenstörungen“ ab-

schließlich beraten und nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

In Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie wird die Regelung in Nummer 30 mit dem Inhalt „L-Methionin nur zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos geblieben sind“ gestrichen.

### 3.1 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung UA „Arzneimittel“	07.09.2010	Beratung und Konsentierung des Beschlusses zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung Arzneimittel-Richtlinie in Anlage I (OTC-Übersicht)

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerfO G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit

Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ublerstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Berlin, den 7. September 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	05.11.2010
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	05.11.2010
APOGEPHA Arzneimittel GmbH	04.11.2010
TEVA GmbH	03.11.2010

## 3. Auswertung der Stellungnahmen

### 3.1 Stellungnahme BAH

#### Einwand 1

Der BAH lehnt vor dem Hintergrund der bekannten Rechtsauffassung des Bundesministeriums für Gesundheit (und der erklärten Absicht der Koalitionsfraktionen, im Rahmen des AMNOG entsprechende Änderungen der gesetzlichen Bestimmungen vorzunehmen) zur Befugnis des G-BA für Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse den geplanten Verordnungsausschluss von L-Methionin ab. Aufgrund der Zulassung seien Arzneimittel grundsätzlich für die Behandlung der zugelassenen Indikationen geeignet. Zum therapeutischen Stellenwert von L-Methionin wird auf

Gschwend, J. S2-Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis. Urologe, 2009, 48:1084-12093

und

Straub M. Hautmann R.E. Evidenzbasierte Pharmakologische Harnsteinmetaphylaxe. Urologe, 2006, 45:1399-1405

verwiesen.

## Bewertung

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind aufgrund der gesetzlichen Regelungen in § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Insofern handelt es sich bei der vorgesehenen Änderung der Anlage I nicht um einen Verordnungsausschluss durch die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 SGB V.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können. Dabei ist der therapeutischen Vielfalt Rechnung zu tragen (§ 34 Abs. 1 Satz 3 SGB V).

Die gesetzlichen Kriterien sind in § 12 Abs. 3 und 4 der AM-RL sowie in § 30 Abs. 1 und § 31 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) wie folgt konkretisiert:

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

*Ein Arzneimittel gilt als Therapiestandard, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.*

An den Beleg des Therapiestandards ist entsprechend § 31 Abs. 2 der VerfO die Anforderung zu stellen, dass ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen des Arzneimittels besteht. Vorrangig sind dabei klinische Studien, insbesondere direkt vergleichende mit patientenrelevanten Eckpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu berücksichtigen.

Im Ergebnis wurde vom IQWiG eine randomisierte klinische Studie identifiziert, die jedoch keine verlässlichen Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten liefert.

Entsprechend dem Ergebnis stellte das IQWiG fest, dass es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von L-Methionin bei der Behandlung von Patienten mit neurogener Blasenstörung gibt.

Ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen von L-Methionin zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung konnte somit nicht festgestellt werden.

Auch aus den vom BAH angeführten Literaturstellen ergibt sich nichts anderes.

Wie bereits das IQWiG festgestellt hat, wird in der zitierten S2-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis<sup>1</sup> die Behandlung mit L-Methionin für die spezifische Metaphylaxe von Phosphatsteinen (Infektsteinen) als Teil der Langzeitanierung zwar empfohlen, allerdings basiert die Empfehlung auf 3 Arbeiten, von denen keine zum Nutzenbeleg für L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen geeignet ist. Es handelt sich um eine nicht systematische Übersichtsarbeit über die Gründe der Steinbildung und die Wichtigkeit der Metaphylaxe durch Harnansäuerung (Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol* 1999; 17(5): 308-315), eine In-vitro-Studie, in der eine Chemolyse von Struvitsteinen in künstlichem sauren Urin erreicht wurde (Jacobs D, Heimbach D, Hesse A. Chemolysis of struvite stones by acidification of artificial urine: an in vitro study. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35(5): 345-349) und eine nicht kontrollierte Studie zu L-Methionin unter Beteiligung von 19 Patienten mit Harnsteinen (Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)* 1996; 30(3): 112-117).

Der Langfassung der S2-Leitlinie ist einleitend bereits zu entnehmen, dass es bei „unzureichender Literaturevidenz [...] in einigen Fällen unvermeidlich [war], Empfehlungen in die Leitlinien aufzunehmen, die ausschließlich die General Accepted Opinion bzw. die Meinung der Expertengruppe reflektieren [...]“

---

1 Arbeitskreis „Harnsteine“ der Akademie der Deutschen Urologen & Arbeitskreis „Endourologie und Steinerkrankung“ der Österreichischen Gesellschaft für Urologie: „LEITLINIEN ZUR DIAGNOSTIK, THERAPIE UND METAPHYLAXE DER UROLITHIASIS“, 16. Februar 2009 ([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-025\\_S2k\\_Diagnose\\_\\_Therapie\\_und\\_Metaphylaxe\\_der\\_Urolithiasis\\_leitlinientext\\_02-2009\\_02-2014.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-025_S2k_Diagnose__Therapie_und_Metaphylaxe_der_Urolithiasis_leitlinientext_02-2009_02-2014.pdf))

Dass bei Calciumphosphat-Steinbildung (Urin-pH-Werten konstant > 6,2) durch eine Ansäuerungsbehandlung mit L-Methionin die Löslichkeit des Calciumphosphats verbessert werden kann, wird in der Leitlinie selbst als Expertenmeinung gekennzeichnet (vgl. S. 89f der Langfassung). Auch die Empfehlung zur Anwendung von L-Methionin bei Infektsteinen basiert nach den Angaben in der Leitlinie auf einer Expertenmeinung (vgl. S. 92f der Langfassung). Dass sich durch die Harnansäuerung mit L-Methionin zusätzlich die Kristallisation von Ammoniumurat hemmen lässt, stellt laut Leitlinie ebenfalls eine Expertenmeinung dar (vgl. S. 94 der Langfassung). Insofern spiegelt der in der Leitlinie abgebildete Konsens insbesondere Expertenmeinungen wieder.

An den Beleg des Therapiestandards ist entsprechend § 31 Abs. 2 der Verfo aber die Anforderung zu stellen, dass ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen des Arzneimittels besteht. Entsprechende vom Studiendesign her zum Nutzenbeleg geeignete Studien für die Empfehlungen werden in der Leitlinie nicht zitiert.

Auch in „Evidenzbasierte Pharmakologische Harnsteinmetaphylaxe“ (Straub M. Hautmann R.E. 2006) wird hinsichtlich der Aussage, dass durch eine Ansäuerungsbehandlung mit L-Methionin die Löslichkeit des Kalziumphosphats bei Urin-pH-Werten > 6,2 verbessert werden kann, auf die nicht systematische Übersichtsarbeit von Hesse et al. (1999) verwiesen, welche nicht zum Nutzenbeleg geeignet ist. Das Evidenzlevel für diese Empfehlung wird mit 5 angegeben, was nach dem „Oxford Center of Evidence Based Medicine (CEBM)“ einer Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung entspricht. In Bezug auf die Einstellung eines aziden Urin-pH-Wertes zur Therapie bzw. Rezidivprophylaxe bei Infektsteinen, wird L-Methionin als einzig zugelassenes Arzneimittel in Deutschland angeführt. Dieses Therapiekonzept, welches auf die In-vitro-Studie von Jacobs D. et al. (2001) zurückgeht, wird ebenfalls dem Evidenzlevel 5 zugeordnet. Gleiches gilt für die Hemmung der Kristallisation von Ammoniumurat durch L-Methionin; auch hierbei handelt es sich um eine Empfehlung mit dem Evidenzlevel 5.

## Beschluss

Keine Änderung

## Einwand 2

Darüber hinaus gibt der BAH zu bedenken, dass nach § 12 Abs. 6 AM-RL für die in der Anlage I aufgeführten Indikationsgebiete auch Arzneimittel der Anthroposophie und Homöopathie verordnungsfähig sind, sofern die Anwendung dieser Arzneimittel für diese Indikationsgebiete nach dem Erkenntnisstand als Therapiestandard in der jeweiligen Therapierichtung angezeigt ist. Auch vor diesem Hintergrund kritisiert der BAH die geplante Streichung der Regelung in Nr. 30, die automatisch den Ausschluss der genannten Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit neurogener Blasenstörung zur Folge hätte. Homöopathische und anthroposophische Arzneimittel waren jedoch nicht Gegenstand des Bewertungsverfahrens des IQWiG und dürfen im vorliegenden Fall somit nicht von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen werden. Vielmehr werden sie als Therapiestandard in dem betreffenden Indikationsgebiet angesehen (3).

Der BAH bittet, dies im weiteren Richtlinienverfahren zu berücksichtigen und schlägt als Wortlaut für Nr. 30 hilfsweise vor:

*„Arzneimittel der Anthroposophie und Homöopathie nur zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung, wenn Ernährungsempfehlungen und Blasenentleerungstraining erfolglos geblieben sind“.*

## Bewertung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 21. Dezember 2004 in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V – seinerzeit Nummer 16.4.43 der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 – festgelegt, dass L-Methionin nur zur Vermeidung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung als Therapiestandard gilt und daher zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden kann. Der Regelungsgegenstand beschränkt sich daher zunächst auf die mit Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage I aufge-

fürten Standardtherapeutika zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung.

Mit § 12 Abs. 6 Arzneimittel-Richtlinie hat der Gemeinsame Bundesausschuss darüber hinaus dem Regelungsauftrag des § 34 Abs 1 Satz 3 SGB V folgend der Therapieviefalt Rechnung getragen, indem er die Ausnahme vom gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V für Arzneimittel der Anthroposophie und Homöopathie in dem in der Anlage I aufgeführten Indikationsgebiet für entsprechend anwendbar erklärt, sofern die Anwendung nach dem Erkenntnisstand als Therapiestand in der jeweiligen Therapierichtung angezeigt ist. Eine weitergehende Privilegierung ist gesetzlich nicht geboten; § 34 Abs. 1 Satz 3 SGB V ("Dabei ... Rechnung zu tragen.") ist im Kontext der Einschlusskriterien nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V zu betrachten, die für den Fall einer Ausnahmeregelung zugunsten nicht verschreibungspflichtiger allopathischer Arzneimittel nur modifiziert werden.

Diese Regelungssystematik hat das Bundessozialgericht mit Urteil vom 11. Mai 2011 – Az.: B 6 KA 25/10 R als mit höherrangigem Recht, insbesondere mit dem Regelungsauftrag des § 34 Abs. 1 Satz 3 SGB V im Einklang bewertet. Danach ist es rechtlich nicht zu beanstanden, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss die Ausnahmen vom Verordnungsausschluss bei anthroposophischen und homöopathischen Arzneimitteln grundsätzlich nicht weiter fasst als bei allopathischen Arzneimitteln.

Liegen die Voraussetzungen für eine Ausnahme vom Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V nicht vor, so dass der Gemeinsame Bundesausschuss keine entsprechende Festlegung in Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie treffen kann, begrenzt dies die Anwendbarkeit des § 12 Abs. 6 Arzneimittel-Richtlinie in gleichem Maße.

Auf Basis des Ergebnisses des vom IQWiG erstellten Abschlussberichts, dass es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von L-Methionin bei der Behandlung von Patienten mit neurogener Blasenstörung gibt, kann nicht mehr davon ausgegangen werden, dass L-Methionin-haltige Arzneimittel als Therapiestandard bei der Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung gelten. Die gesetzlichen Voraussetzungen für eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit dieser nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel zu Lasten der GKV sind somit nicht erfüllt und die Regelung in Anlage I Nummer 30 ist zu streichen.

Damit entfällt die Voraussetzung für eine entsprechende Anwendbarkeit der nach den Lehrmeinungen der jeweiligen Therapierichtungen angezeigten Arzneimittel der Anthroposophie und Homöopathie nach § 12 Abs. 6 Arzneimittel-Richtlinie.

Hiervon unberührt bleibt die Überprüfung des Gemeinsamen Bundesausschusses anhand der Einschlusskriterien des § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V, ob ein Arzneimittel der Anthroposophie und/oder Homöopathie ein Standardtherapeutikum zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung darstellt, mit der Folge dass eine entsprechende Ausnahmeregelung in Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen werden kann.

Die gesetzlichen Kriterien sind in § 12 Abs. 3 und 4 der Arzneimittel-Richtlinie sowie in 4. Kap. § 30 Abs. 1 und § 31 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses wie folgt konkretisiert:

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

*Ein Arzneimittel gilt als Therapiestandard, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.*

An den Beleg des Therapiestandards ist entsprechend 4. Kap. § 31 Abs. 2 der VerfO die Anforderung zu stellen, dass ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen des Arzneimittels besteht. Vorrangig sind dabei klinische Studien, insbesondere direkt vergleichende mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu berücksichtigen.

Die vom Stellungnehmer eingereichte Übersicht der Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland; Stand 30. März 2010 zur „Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln der anthroposophischen Therapierichtung in der GKV auf Grundlage der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Neufassung vom 01.04.2009“ ist

nicht dafür geeignet, einen Beleg des Therapiestandards entsprechend 4. Kap. § 31 Abs. 2 der VerfO zu erbringen.

#### Beschluss

Keine Änderung.

### 3.2 Stellungnahme BPI und APOGEPHA

#### Einwand 1

Aus der Sicht des BPI und die APOGEPHA ist das Vorgehen des IQWiG zur Bewertung der Studien im Bewertungsvorhaben A04-02 zu hinterfragen, welches maßgebliche Grundlage der beabsichtigten Änderung der Anlage I in der Nummer 30 ist.

Zahlreiche Studien und Daten hätten keinen Eingang in das Bewertungsverfahren gefunden, da sie nicht den Kriterien des IQWiG entsprechen würden. Da L-Methionin schon seit mehr als 30 Jahren auf dem Markt sei und die Daten zu diesem Wirkstoff vielfach auf älteren Untersuchungen beruhten, könnten diese Daten nicht immer den Kriterien entsprechen, die anzulegen wären, wenn man eine klinische Studie heute neu planen würde. Studien älteren Datums per se bei der Bewertung unberücksichtigt zu lassen, bedeutete jedoch, vorliegende Evidenz ungenutzt zu lassen.

Obwohl viele dieser Daten einen therapeutischen Nutzen von L-Methionin belegen würden, hätten sie in der Bewertung des IQWiG keine Berücksichtigung gefunden. 2 Studien werden exemplarisch angeführt, die den Nutzen einer Anwendung von L-Methionin beschreiben würden:

Stöhrer M. Die urologische Behandlung des Querschnittgelähmten mit L-Methionin. *Therapiewoche* 34, 46 (1984)

Stöhrer M. 10 Jahre Acimethin in der urologischen Behandlung Querschnittgelähmter. *Info-Dienst Nephrologie* Vol. 2 Heft 1 (1987)

Laut APOGEPHA kommt hinzu, dass einige Hersteller (GRY, TEVA) entsprechende Studiendaten nicht zur Verfügung gestellt hätten, weshalb möglicherweise keine vollständige Nutzenbewertung durchgeführt werden konnte.

## Bewertung

Auf die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung ist bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht des IQWiG eingegangen worden. Zusammenfassend hat das IQWiG hierzu festgestellt, „dass auch durch eine Erweiterung der Einschlusskriterien auf nicht randomisierte Studien keine weiteren relevanten Studien identifiziert worden wären. Aus der Stellungnahme ergab sich deshalb keine Änderung im Vergleich zum Vorbericht.“

Die genannte Studie von Stöhrer (1984), in der über den Einsatz von L-Methionin an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau im Zeitraum von 1976 bis 1983 berichtet wird, ist vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen worden, weil Kriterien für die Vergleichsbehandlung verletzt wurden.

In der Veröffentlichung von Stöhrer (1987) wird die gleiche Studie mit einem Berichtszeitraum von 1976 bis 1985 beschrieben. Insofern ergibt sich nichts anderes, als dass auch diese Studie nicht dafür geeignet ist, einen Nutzen von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen abzuleiten.

In Bezug auf das Argument, dass keine vollständige Nutzenbewertung durchgeführt werden konnte, weil einige Hersteller (GRY, TEVA) entsprechende Studiendaten nicht zur Verfügung gestellt hätten, ist festzustellen, dass die Firma TEVA (vormals GRY Pharma) keine Rückmeldung auf die Anfrage des IQWiG gegeben hat, ob sie randomisierte kontrollierte Studien mit L-Methionin durchgeführt haben, in die Patienten mit neurogenen Blasenstörungen eingeschlossen wurden, oder ob ihnen entsprechende Studiendaten vorliegen. Auf Nachfrage des IQWiG hat TEVA angegeben, dass die Übermittlung der angefragten Unterlagen innerhalb der genannten Frist umzugsbedingt nicht möglich sei. Eine erneute Rückfrage nach einem konkreten möglichen Liefertermin wurde nicht beantwortet. Insofern wurden in der Nutzenbewertung des IQWiG alle verfügbaren Informationen berücksichtigt; und in diesem Sinne handelt es sich somit um eine vollständige Nutzenbewertung. Das IQWiG hat auf Grundlage aller verfügbaren Informationen zu Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtsplans entsprechen, die Nutzenbewertung durchgeführt und nach der Bewertung der Studienergebnisse im Fazit eine zusammenfassende Bewertung abgegeben.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft und ist dabei zu

dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35 b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Soweit das IQWiG bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln in erster Linie randomisierte klinische Prüfungen auswertet, entspricht diese Vorgehensweise zum einen den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und zum anderen auch den Anforderungen, die nach den Vorschriften des SGB V, insbesondere des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V, an die Methodik des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns zu stellen sind. Mit der Festlegung auf die Methode der evidenzbasierten Medizin greift das IQWiG auf eine Systematisierung zurück, die sich in der medizinischen Wissenschaft als geeignetes Verfahren zur Überprüfung der Wirksamkeit und des Nutzens medizinischer Verfahren durchgesetzt hat. Auch das SGB V fordert in verschiedenen Zusammenhängen, die Evidenz der Qualität ärztlicher Behandlungen zu prüfen und zu berücksichtigen (vgl. §§ 139a Abs. 3 Nr. 4; 137 f. Abs. 2 S. 2 Nr. 1; 139a Abs. 3 Nr. 3 SGB V). Es stellt damit selbst auf die Systematik der evidenzbasierten Medizin ab. Die genannten Vorschriften belegen, dass das SGB V die Methode der evidenzbasierten Medizin als sachgerechte Grundlage für die Bewertung der Qualität medizinischer Leistungen und Maßnahmen ansieht und damit diese Methode ein geeignetes Instrument zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse darstellt (Vgl. *Engelmann*, MedR 2006, 245, (252)).

Ausgehend von diesen Grundsätzen hatte bereits der G-BA in seinen Entscheidungsgrundlagen zur Bildung von Festbetragsgruppen von Arzneimitteln die Anforderung aufgestellt, dass der im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu erbringende Nachweis für eine therapeutische Verbesserung i. S. e. therapie-relevanten höheren (Zusatz-)Nutzens anhand von randomisierten klinischen direkten Vergleichsstudien zu führen ist (vgl. Entscheidungsgrundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Bildung von Festbe-

tragsgruppen i. d. F. vom 15. November 2005, S. 6 ff.). Zur Sachgerechtigkeit dieser Vorgehensweise und ihrer Vereinbarkeit mit höherrangigem Recht nahm das Sozialgericht Berlin in einem Urteil vom 22. November 2005 wie folgt Stellung:

*„Nicht gefolgt werden kann den Klägerinnen schließlich in der Auffassung, dass das IQWiG - und der Beigeladene zu 1) - an den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung zu hohe Anforderungen stelle (vgl. auch: Dierks/Nitz, PharmR 2004, S. 260 [263]; Reese/Posser, NZS 2005, S. 244 [247].). **Denn selbst das Gesetz verlangt, dass nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin zu verfahren ist (vgl. §§ 92 Abs. 3 S. 2, 136 f Abs. 1 S. 2 Nr. 3, Abs. 2 S. 2 Nr. 1, 139a Abs. 3 Nr. 3 SGB V). Diese Grundsätze indes verlangen, dass ärztliche Entscheidungen nicht nach Intuition und Erfahrung, sondern kraft des vernünftigen Gebrauchs der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz, also mithilfe randomisierter, doppelblinder Studien, zu treffen sind (vgl. Weiss, Basiswissen Medizinische Statistik, 3. Aufl. 2005, S. 299.)“.***

#### Beschluss

Keine Änderung

#### Einwand 2

Der therapeutische Nutzen von L-Methionin sei auch durch die jahrzehntelange erfolgreiche Anwendung bei zum Teil schwerstkranken, multimorbiden Patienten gesichert. Die über Jahre stabilen Verordnungszahlen zeigten deutlich, dass Ärzte in der Therapie am Patienten L-Methionin bis zum heutigen Tage gerne einsetzen würden. Und dies in Übereinstimmung mit der entsprechenden S2-Leitlinie.

#### Bewertung

Die behauptete jahrzehntelange erfolgreiche Anwendung und über Jahre stabile Verordnungszahlen sind kein Beleg für einen Therapiestandard. An den Beleg des Therapiestandards ist entsprechend § 31 Abs. 2 der VerfO die Anforderung zu stellen, dass ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen des Arzneimittels besteht. Entsprechende Studien werden nicht vorgelegt.

Weder das Verordnungsverhalten von Ärzten noch die vermeintlich „verbreitete Anwendung“ ist ein Kriterium, das sich mit den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zur Bewertung von medikamentösen wie nicht-medikamentösen Maßnahmen in Einklang bringen lässt. Nach dem Willen des Gesetzgebers sind daher Nachweise durch einwandfrei geführte klinische Studien mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu führen.

## Beschluss

Keine Änderung

## Einwand 3

Durch den vorgesehenen Verordnungs Ausschluss würde vielen dieser besonders betroffenen GKV-Patienten die Therapie als GKV-Leistung zukünftig vorenthalten.

## Bewertung

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind aufgrund der gesetzlichen Regelungen in § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Insofern handelt es sich bei der vorgesehenen Änderung der Anlage I nicht um einen Verordnungs Ausschluss durch die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 SGB V.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt in der Arzneimittel-Richtlinie fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können.

Die gesetzlichen Kriterien sind in § 12 Abs. 3 und 4 der AM-RL sowie in § 30 Abs. 1 und § 31 Abs 1 der Verfahrensordnung des G-BA wie folgt konkretisiert:

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

*Ein Arzneimittel gilt als Therapiestandard, wenn der therapeutische Nutzen zur Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.*

Auch wenn es sich bei der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung um eine schwerwiegende Erkrankung im Sinne des § 12 Abs. 3 AM-RL bzw. des § 30 Abs. 1 VerfO handelt, ist auf der Grundlage der Bewertung durch das IQWiG festzustellen, dass L-Methionin-haltige Arzneimittel nicht den Therapiestandard bei deren Behandlung darstellen.

An den Beleg des Therapiestandards ist entsprechend § 31 Abs. 2 der VerfO die Anforderung zu stellen, dass ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen des Arzneimittels besteht. Vorrangig sind dabei klinische Studien, insbesondere direkt vergleichende mit patientenrelevanten Eckpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu berücksichtigen.

Im Ergebnis wurde vom IQWiG eine randomisierte klinische Studie identifiziert, die jedoch keine verlässlichen Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten liefert.

Vor diesem Hintergrund kann nach Auffassung des G-BA nicht mehr davon ausgegangen werden, dass L-Methionin-haltige Arzneimittel als Therapiestandard bei der Behandlung der schwerwiegenden Erkrankung der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung gelten. Die gesetzlichen Voraussetzungen für eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit dieser nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel zu Lasten der GKV sind somit nicht erfüllt und die Regelung in Anlage I Nummer 30 zu streichen.

## Beschluss

Keine Änderung

## Einwand 4

Ob das durch einen Verordnungsausschluss zu realisierende Sparvolumen, mit dem Gedanken einer solidarisch finanzierten Krankenversicherung vereinbaren liesse, ist für die APOGEPHA zumindest fraglich.

Nach Auffassung des BPI und der APOGEPHA sei neben dem therapeutischen Nutzen auch der ökonomische Nutzen einer steinspezifischen Metaphylaxe mit

L-Methionin zu betrachten. Das Potential für eine effektive Kostenersparnis durch rationelle Harnsteindiagnostik und Metaphylaxe würde mit 178 Mio € p. a. für Deutschland beziffert.

Strohmaier W. L. Ökonomische Aspekte der evidenzbasierten Harnsteinmetaphylaxe. Urologe, 2006, 45:1406-1409

#### Bewertung

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind aufgrund der gesetzlichen Regelungen in § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können.

Voraussetzung für eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit ist, dass die nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten. Eine Kosten-Nutzen-Bewertung nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel ist insofern nicht vorgesehen.

#### Beschluss

Keine Änderung

### 3.3 Stellungnahme TEVA

#### Einwand 1

Die TEVA führt in ihrer Stellungnahme zunächst die zugelassenen Anwendungsgebiete von L-Methionin an und verweist darauf, dass diese Indikationen mit der Bezeichnung „schwerwiegend“ zu beschreiben seien.

#### Bewertung

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind aufgrund der gesetzlichen Regelungen in § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise verordnet werden können.

Auch wenn es sich bei der Steinneubildung bei Phosphatsteinen bei neurogener Blasenlähmung um eine schwerwiegende Erkrankung im Sinne des § 12 Abs. 3 AM-RL bzw. des § 30 Abs. 1 VerfO handelt, ist auf der Grundlage der Bewertung durch das IQWiG festzustellen, dass L-Methionin-haltige Arzneimittel nicht den Therapiestandard bei deren Behandlung darstellen.

Die gesetzlichen Voraussetzungen für eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit dieser nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel zu Lasten der GKV sind somit nicht erfüllt und die Regelung in Anlage I Nummer 30 zu streichen.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### Einwand 2

Die Erwähnung in Leitlinien belege weiterhin, dass der Anwendungszweck der „Harnansäuerung“ als Therapiestandard betrachtet werden könne.

Die TEVA vertritt die Auffassung, dass Therapiestandards in Leitlinien definiert würden und verweist darauf, dass in verschiedenen aktuellen Leitlinien sich der

Hinweis auf eine erfolgreiche und medizinisch relevante Therapie mit L-Methionin finden würden. Folgende Leitlinien werden exemplarisch genannt:

1. Manual „Neuro-Urologie und Querschnittslähmung: „Leitlinien zur urologischen Betreuung Querschnittgelähmter“, 4. überarbeitete Auflage (2007). In dieser Leitlinie würde der Einsatz von L-Methionin zur Reduktion der Infektionsinzidenz bei Querschnittsgelähmten erwähnt, wobei dieses Patientenkontinental besonders unter der Chronizität eines Harnwegsinfektes zu leiden habe. (Seite 12)
2. Arbeitskreis „Krankenhaus- & Praxishygiene: Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis: Die Harndrainage“, HygMed 2008;33[6] 256-259. Auch in dieser Leitlinie würde der positive Einfluss einer Harnansäuerung (Seite 3), z. B. mit L.Methionin auf Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen geschildert. Die Inkrustationsprophylaxe befindet sich im Fokus dieser Leitlinie.
3. Arbeitskreis „Harnsteine“ der Akademie der Deutschen Urologen & Arbeitskreis „Endourologie und Steinerkrankung“ der Österreichischen Gesellschaft für Urologie: „LEITLINIEN ZUR DIAGNOSTIK, THERAPIE UND METAPHYLAXE DER UROLITHIASIS“, 16. Februar 2009. Hier würde explizit die Therapie von Struvit-Steinen mittels einer erfolgreichen Harnansäuerung durch L-Methionin erwähnt (Seite 89, 93/94, 126, 129, 131)
4. European Association of Urology: „Guidelines on Urolithiasis“ 2010 Die pharmakologische Behandlung des Harnsteinleidens würde auch in dieser Leitlinie erfolgreich durch den Einsatz von L-Methionin im Sinne einer Harnansäuerung bei Infektsteinen vorgegeben.

## Bewertung

Allein die Erwähnung von L-Methionin in Leitlinien belegt nicht, dass L-Methionin-haltige Arzneimittel als Therapiestandard bei der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung gelten. Vielmehr ist an den Beleg des Therapiestandards entsprechend § 31 Abs. 2 der VerfO die Anforderung zu stellen, dass ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen des Arzneimittels besteht.

Zu den exemplarisch genannten Leitlinien im Einzelnen:

1. Im Manual „Neuro-Urologie und Querschnittslähmung: „Leitlinien zur urologischen Betreuung Querschnittgelähmter“ (2007) finden sich keine Angaben im Hinblick auf die, den Empfehlungen zugrunde liegenden, Evidenz; es ist insofern für den Nutzenbeleg von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen ungeeignet.
2. Die Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis: Die Harndrainage“ (2008) erwähnen in Kapitel 2.4 Katheterpflege, dass auf eine ausreichende Diurese zur "inneren Spülung" (Ausspüleffekt, Inkrustationsprophylaxe) zu achten sei. Die Harnausscheidung sollte dazu mindestens 1,5 bis 2 l/24 h bei einem spezifischen Gewicht von  $\leq 1015$  g/l betragen und ggf. durch eine Harnansäuerung auf einen Urin-pH zwischen 5,8 bis 6,2 unterstützt werden. Es findet sich kein Verweis im Hinblick auf die der Aussage zugrundeliegenden Evidenz; insofern kann diese Aussage für den Nutzenbeleg von L-Methionin bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen nicht herangezogen werden.
3. Zu den S2-Leitlinien zu Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis siehe oben.
4. Die „Guidelines on Urolithiasis“ der European Association of Urology wurden in der Veröffentlichung von 2001 seitens des IQWiG von der Bewertung aufgrund der Verletzung minimaler Einschlusskriterien (Patienten mit neurogenen Blasenstörungen oder einer Erkrankung, die zur neurogenen Blasenstörung führen kann, Behandlung mit L-Methionin, Humanstudie) ausgeschlossen. In der Aktualisierung aus dem Jahr 2010 findet sich hinsichtlich der pharmakologischen Behandlung von Infektsteinen weiterhin zur Ansäuerung des Harns ein Hinweis auf L-Methionin. Als Referenz hierfür dient die Veröffentlichung von Jarrar et al. (1996), bei der es sich um eine nicht kontrollierte Studie zu L-Methionin unter Beteiligung von 19 Patienten mit Harnsteinen handelt, die nicht zum Nutzenbeleg geeignet ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich aus den exemplarisch zitierten Leitlinien nicht ergibt, dass ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den Nutzen von L-Methionin besteht.

## Beschluss

Keine Änderung

### Einwand 3

Darüberhinaus sind nach Auffassung der TEVA unbedingt ökonomische Aspekte zu betrachten. Abgesehen davon, dass antibiotische Substanzen in der Regel mit stärkeren Nebenwirkungen behaftet seien und Resistenzbildungen (nicht bei L-Methionin) auftreten könnten, müssten auch die Kosten für Antibiotika sowie für durch ständige Rezidive auftretende Schädigungen der Nieren und krankheitsbedingte Ausfallzeiten mit berücksichtigt werden. Auch die Kosten für die Entfernung und Therapie von Infektsteinen stünden in keinem Verhältnis zur Metaphylaxe, besonders wenn man berücksichtigen würde, dass Harnsteinerkrankungen mit langer Krankschreibung verbunden seien (Foxmann 2002, Strohmaier 2000). Die anfallenden Arzneimittelkosten durch eine Prophylaxe mit L-Methionin seien deshalb auch hinsichtlich einer Kosten-Nutzen-Relation zu rechtfertigen.

### Bewertung

Voraussetzung für eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit ist, dass die nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten. Eine Kosten-Nutzen-Bewertung nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel ist insofern nicht vorgesehen.

### Beschluss

Keine Änderung