

---

**MDS - Medizinischer Dienst  
der Spitzenverbände der Krankenkassen, Essen**

und

**Spitzenverbände der Krankenkassen**

AOK-Bundesverband, Bonn

Bundesverband der Betriebskrankenkassen, Essen

Bundesverband der Innungskrankenkassen, Bergisch Gladbach

See-Krankenkasse, Hamburg

Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel

Bundesknappschaft, Bochum

Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V., Siegburg

AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e. V., Siegburg

---

**Gemeinsame Hinweise  
zur rechtlichen Einordnung  
von Arzneimitteln in der Erprobung**

**Stand: 1. Juli 2003**

---

## Inhalt

<b>0 Vorwort</b>	3
<b>1 Klinische Prüfung</b>	4
<b>2 Anwendungsbeobachtung, Beobachtungsstudien</b>	10
<b>3 Individueller Heilversuch, Therapieversuch, single patient use, named patient project, compassionate use</b>	14
<b>4 off-label-use</b>	18
<b>5 Therapieoptimierungsstudien, Therapiestudien, Studienprotokolle, systematischer Heilversuch</b>	20
<b>6 Orphan Medicinal Products, orphan drug</b>	21
<b>7 Versorgungsforschung</b>	22
<b>8 Schlussbemerkungen</b>	23
<b>Anhang</b>	
<i>Anlage 1: Einordnung von klinischen Studien</i>	25
<i>Anlage 2: Auszüge aus der Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes und des Bundesverfassungsgerichtes</i>	26
<b>Index</b>	28

---

## 0 Vorwort

Immer wieder wird von den gesetzlichen Krankenkassen erwartet, sich an Forschungsvorhaben finanziell zu beteiligen. Diese Erwartungen äußern sich unter anderem in Anträgen zur Kostenübernahme, insbesondere bei der Anwendung von Arzneimitteln in medizinisch besonders gelagerten Fällen. Die Krankenkassen und die beratenden Medizinischen Dienste werden dabei mit einer Vielzahl von Begriffen konfrontiert, die der Umschreibung von Arzneimitteln in der Erprobung dienen und denen zum Teil weder Legaldefinitionen noch allgemein anerkannte Begriffsbestimmungen zugrunde liegen. Im Zusammenhang mit der Erprobung von Arzneimitteln wird gesprochen von:

- Klinischer Prüfung
- Anwendungsbeobachtung, Beobachtungsstudien
- individuellem Heilversuch, Therapieversuch, single patient use, named patient project, compassionate use
- off-label-use
- Therapieoptimierungsstudie, Therapiestudie, Studienprotokoll, systematischem Heilversuch
- Orphan medicinal products, orphan drug
- Versorgungsforschung.

Mit einer uneinheitlichen Verwendung und einer unterschiedlichen Auslegung dieser Begriffe ist die Gefahr von Fehlinterpretationen bis hin zur Irreführung verbunden.

Nach §§ 2, 12 und 70 SGB V haben "Qualität und Wirksamkeit der (vertragsärztlichen) Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen". Den Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen nach § 92 SGB V zufolge ist die Erprobung von Arzneimitteln zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung unzulässig. Dies gilt auch für Erprobungen, die nach der Zulassung eines Arzneimittels durchgeführt werden.

---

Zur Bewertung von Einzelanträgen auf Kostenübernahme liegt eine Begutachtungsanleitung des Medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen vor. Nach den Erfahrungen der Medizinischen Dienste und der Krankenkassen besteht darüber hinaus weiterhin Informationsbedarf zu den im Zusammenhang mit Arzneimitteln in der Erprobung angewendeten Begriffen. Deshalb haben der Medizinische Dienst und die Spitzenverbände der Krankenkassen zuletzt in der Fassung vom 31.08.1999 eine Bewertungshilfe mit Definitionen, gesetzlichen Grundlagen, Fundstellen sowie rechtlichen Hinweisen herausgegeben. Die nun vorliegende Fassung bezieht sowohl neue EU-Richtlinien und europäische Entwicklungen als auch die jüngste Rechtsprechung in die Überarbeitung mit ein.

## **1 Klinische Prüfung**

### **1.1 Definition**

Die klinische Prüfung ist legal definiert durch die Richtlinie 75/318/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln vom 20.05.1975. Die EG-Richtlinie ist in nationales Recht umgesetzt durch die "Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Good clinical practice - GCP)" des Bundesministeriums für Gesundheit vom 09.12.1987. Danach wird klinische Prüfung wie folgt definiert:

*Klinische Prüfung im Sinne dieser Grundsätze ist die Anwendung eines Arzneimittels am Menschen zu dem Zweck, über den einzelnen Anwendungsfall hinaus Erkenntnisse über den therapeutischen oder diagnostischen Wert eines Arzneimittels, insbesondere über seine Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, zu gewinnen; dies gilt unabhängig davon, ob die Prüfung in einer Klinik oder in der Praxis eines niedergelassenen Arztes durchgeführt wird.*

*(Bundesanzeiger 1987, S. 16 617)*

---

Die EG-Richtlinie zur klinischen Prüfung, zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG, veröffentlicht im Amtsblatt Nr. L 214 vom 24.08.1993, S. 22, führt hierzu aus:

*Eine klinische Prüfung ist eine systematische Untersuchung von Arzneimitteln am Menschen, sowohl bei Patienten als auch bei gesunden Probanden, um die Wirkungen und / oder unerwünschte Reaktionen eines Prüfpräparates festzustellen oder zu bestätigen sowie Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Exkretion eines Wirkstoffes zu untersuchen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels zu sichern.*

*(Anhang der Richtlinie, Teil 4, Abschnitt Klinische Unterlagen, Absatz 2)*

Diese Definition ist gleichlautend in die Allgemeinen Verwaltungsvorschriften zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien übernommen worden. (Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschriften zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien vom 05.05.1995 , BAnZ. 96 a).

Inzwischen ist die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis in der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln veröffentlicht worden (Amtsblatt Nr. L 121 vom 01/05/2001 S. 34-44). Sie ist bis spätestens 1. Mai 2003 in nationales - Recht umzusetzen und spätestens ab 1. Mai 2004 anzuwenden.

Danach ist klinische Prüfung wie folgt definiert:

*Klinische Prüfung ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzuhalten und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen.*

*Dies umfaßt klinische Prüfungen, die in einer oder mehreren Prüfstellen in einem oder mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden.*

Zum Begriff „Prüfpräparat“ wird in der Richtlinie ausgeführt:

Prüfpräparat (ist)

- eine pharmazeutische Form eines Wirkstoffes oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenzsubstanz verwendet wird;

- ferner ein zugelassenes Produkt, wenn es in einer anderen als der zugelassenen Form verwendet oder bereitgestellt wird (andere Darreichungsform oder Verpackung) **oder** für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet eingesetzt **oder** zum Erhalt zusätzlicher Informationen über die zugelassene Form verwendet wird.

## 1.2 Gesetzliche Grundlagen

Die Durchführung von klinischen Prüfungen zu Arzneimitteln fällt in den Regelungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG), das auch im Vorfeld der Zulassung die Sicherheit im Arzneimittelverkehr und den Schutz von Teilnehmern in klinischen Prüfungen gewährleisten soll. Hierzu zählen insbesondere folgende Vorschriften:

§§ 40, 41 AMG (Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung, allgemeine und besondere Voraussetzungen)

Über den Probandenschutz hinaus werden Verantwortlichkeitsbereiche und allgemeine Voraussetzungen zur Durchführung von klinischen Prüfungen festgelegt. Dem Prüfplan muss zuvor eine nach Landesrecht gebildete unabhängige Ethik-Kommission zustimmen. Die Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der Prüfplan und das Votum der Ethik-Kommission sind der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegen. Zur ordnungsgemäßen Durchführung von klinischen Prüfungen hat das Bundesministerium für Gesundheit eine Rechtsverordnung zu erlassen (siehe hierzu Abschnitt 1.1).

§ 47 AMG (Vertriebsweg)

Arzneimittel, die mit dem Hinweis "Zur klinischen Prüfung bestimmt" versehen sind, dürfen vom pharmazeutischen Unternehmer und Großhändler direkt an Krankenhäuser und Ärzte abgegeben werden, sofern sie kostenlos zur Verfügung gestellt werden.

§ 26 AMG (Arzneimittelprüfrichtlinien)

Neben anderen Regelungstatbeständen sind auch die Anforderungen an die klinische Prüfung in den Arzneimittelprüfrichtlinien festgelegt. Die Richtlinien, als Verwaltungsvorschriften vom Bundesministerium für Gesundheit erlassen, sind von der Zulassungsbehörde anzuwenden. Für homöopathische Arzneimittel gelten die

---

Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Homöopathischen Arzneimittelprüfungen (BAnZ. Nr. 239 vom 18.12.1998 S. 17 450).

#### § 29 AMG (Anzeigespflicht, Nachzulassung)

Danach hat der pharmazeutische Hersteller jeden ihm bekanntgewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung oder Wechselwirkung mit anderen Mitteln sowie Missbrauch anzuzeigen. Verdachtsfälle sind zu dokumentieren und der Bundesoberbehörde vorzulegen. Diese Vorgaben gelten ausdrücklich auch für klinische Prüfungen.

#### §§ 95, 96 und 97 AMG (Straf- und Bußgeldvorschriften):

Die Regelungen zur klinischen Prüfung sind bei Zuwiderhandlungen teils straf-, teils bußgeldbewehrt.

Parallel zu den Regelungen nach dem Arzneimittelgesetz geht die Europäische Zulassungsbehörde von einer Einteilung der klinischen Prüfung in vier Phasen aus (EMA: General Considerations for Clinical Trials, Consensus Guideline, CPMP/ICH/291/95, vom 17.07.1997; in Kraft getreten im März 1998):

#### *Phase I*

Nach tierexperimentellen Studien werden erste Untersuchungen einer neuen Substanz in der Regel an gesunden Probanden, bei Medikamenten mit z.B. schweren Nebenwirkungen wie Zytostatika auch an Patienten durchgeführt. Es sollen Erkenntnisse über Verträglichkeit und Sicherheit gewonnen werden sowie Erkenntnisse darüber, auf welche Weise die Substanzen im Stoffwechsel verändert und aus dem Körper ausgeschieden werden (Humanpharmakokinetik und -dynamik).

#### *Phase II*

In einer Pilotstudie wird eine kleinere Zahl von Patienten zusammengefasst, um die angestrebte Wirkung krankheitsspezifisch nachzuweisen. Arzneimittelsicherheit und pharmakologische Eigenschaften, auch zur Dosierung werden untersucht. Die Studien umfassen etwa 20 bis 100 (gelegentlich bis 300) Probanden und werden unkontrolliert, vergleichend oder plazebokontrolliert durchgeführt. Zugleich werden Daten für die konzeptionelle Planung der Phase III gesammelt, die bei positivem Resultat anschließt.

---

### *Phase III*

In dieser Phase wird der eigentliche Wirksamkeitsnachweis erbracht. Es folgt die Untersuchung an größeren Patientengruppen, meist in Form eines kontrollierten Versuchs. Dabei wird eine Kontrollgruppe einbezogen, die ein Referenzpräparat oder ein Placebo erhält. Kurz- und Langzeitwirksamkeit, Arzneimittelsicherheit, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, seltenere Nebenwirkungen und altersspezifische Reaktionen sollen durch längerfristige Anwendung erkannt werden. Beteiligt sind Kliniken und niedergelassene Ärzte, häufig in multizentrisch organisierter Form. Nach Abschluss der Phase III kann die Zulassung beantragt werden.

### *Phase IV*

Nach der Zulassung, z.B. durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, werden Arzneimittel unter breiterer Anwendung und Routinebedingungen auf Langzeitwirkung, Wirksamkeit, Verträglichkeit, Therapieregimes, begleitende Maßnahmen wie regelmäßige Laborkontrollen, Wechselwirkungen, Gegenanzeigen etc. geprüft. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird überwacht. (siehe auch Hinweise zur Anwendungsbeobachtung, Abschnitt 2).

Nach jeder Phase wird über die Fortsetzung der klinischen Prüfung in der nächsten Stufe entschieden. Einen Überblick zur Einordnung klinischer Studien vermittelt die tabellarische Übersicht im **Anhang (Anlage 1)**.

## **1.3 Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung**

An die Krankenkassen werden regelmäßig Anträge zur Übernahme von Kosten für therapeutische Maßnahmen und Arzneimittelverordnungen gerichtet, die vordergründig oder auch mittelbar im Zusammenhang mit Arzneimittelforschung stehen. Erfolgt eine Anwendung zum Erkenntnisgewinn über den Einzelfall hinaus, handelt es sich definitionsgemäß um eine klinische Prüfung. Unabhängig davon, wer diese klinische Prüfung initiiert hat, kann der Hersteller die Erkenntnisse weiter verwenden und auch kommerziell nutzen (z.B. Zulassung, Indikationsausweitung). Folglich ist die klinische Prüfung keine Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung. Zur Abgrenzung zwischen klinischer Prüfung und individuellem Heilversuch (vergleiche hierzu Abschnitt 3) hat das Bundesministerium für Gesundheit klargestellt:

---

*Zwar ist es denkbar, dass in eine klinische Prüfung auch Personen einbezogen werden, die jede für sich auch als austerapiierter Einzelfall im Sinne der BSG-Rechtsprechung angesehen werden kann. Daraus kann jedoch nicht der Schluss gezogen werden, dass in diesen Fällen die Krankenkassen die verordneten Arzneimittel zu bezahlen haben und lediglich der im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung anfallende zusätzliche Prüfungsaufwand von dem Arzneimittelhersteller getragen wird... Anderenfalls würden nämlich klinische Prüfungen ... praktisch regelmäßig zu Lasten der Krankenkassen erfolgen. Die gesetzliche Krankenversicherung würde damit die medizinische Forschung finanzieren, ein Ergebnis, das mit der Formulierung der Leistungspflicht der Krankenkassen in § 2 Abs. 1 SGB V durch das Gesundheits-Reformgesetz gerade ausgeschlossen werden sollte und das auch das Bundessozialgericht mit der Begründung der Leistungspflicht der Krankenkassen in austerapierten Einzelfällen nicht bewirken wollte.*

*Klinische Prüfungen jeglicher Phase dürfen deshalb nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführt werden, gleichgültig, ob es sich um ein neues Arzneimittel oder nur um ein neues Anwendungsgebiet handelt.*

*(Stellungnahme des Bundesministeriums für Gesundheit an die Spitzenverbände der Krankenkassen und die Kassenärztliche Bundesvereinigung vom 11.11.1993)*

Die amtliche Begründung zum Gesundheits-Reformgesetz 1989 (GRG) führt zu § 2 SGB V-Leistungen aus:

*Es ist nicht Aufgabe der Krankenkassen, die medizinische Forschung zu finanzieren.*

*(Bundestags-Drucksache 11/2237, S. 157)*

Entsprechend ist die Verordnung von Arzneimitteln, die in klinische Prüfungen einbezogen sind, nach Ziffer 12 der Arzneimittel-Richtlinien unzulässig. Im Rahmen einer kleinen Anfrage hat die Bundesregierung hierzu am 29. Januar 1998 nochmals klargestellt:

*Werden in einer Studie Arzneimittel in einer noch nicht zugelassenen Indikation eingesetzt, dann handelt es sich um eine klinische Prüfung. Das hätte zur Folge, dass die durch die Durchführung der Studie entstehenden Kosten nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung gehen dürfen.*

*(Bundestags-Drucksache 13/9809, S. 25)*

Darüber hinaus ist der Leistungsanspruch der Versicherten nach § 31 SGB V auf apothekenpflichtige Arzneimittel beschränkt. Dabei wird die arzneimittelrechtliche Verkehrsfähigkeit vorausgesetzt. Arzneimittel, die diese Voraussetzung nicht erfüllen, sind auch schon von daher von der Versorgung ausgeschlossen.

Im stationären Bereich sind die durch die Krankenkassen zu tragenden Leistungen bei klinischen Prüfungen auf die allgemeinen Krankenhausleistungen begrenzt:

*Bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie im Krankenhaus behandelt werden, sind die Entgelte für allgemeine Krankenhausleistungen nach § 7 zu berechnen. Die Entgelte dürfen nur im Rahmen des Versorgungsauftrages des Krankenhauses berechnet werden;*

*(Krankenhausentgelt-Gesetz § 8)*

In der Gesetzesbegründung wird klargestellt:

*... dass bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden, der Versorgungsanteil mit den normalen Entgelten für allgemeine Krankenhausleistungen vergütet wird. Mehrkosten der Behandlung in Folge von Studien sind über Finanzmittel für Forschung und Lehre oder Drittmittel zu finanzieren.*

*(in Bundestagsdrucksache 14/6893, S. 44)*

Damit klinische Prüfungen nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführt werden, müssen pharmazeutische Hersteller den an der Prüfung beteiligten Krankenhäusern und Ärzten kostenlos Prüfpräparate zur Verfügung stellen. Soweit Arzneimittel auf Kassenrezept verschrieben und entgegen den Arzneimittel-Richtlinien klinische Prüfungen durchgeführt werden, kann sich ein Arzt wegen Betruges strafbar machen, da er die Krankenkasse über ihre Leistungspflicht täuscht, sie durch Verschreibung zur Leistung veranlasst und dadurch dem pharmazeutischen Unternehmer einen rechtswidrigen Vermögensvorteil verschafft.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Kosten für die klinische Forschung von den pharmazeutischen Herstellern zu übernehmen sind. Der Medizinische Dienst und die Spitzenverbände der Krankenkassen vertreten die Auffassung, dass pharmazeutische Hersteller ethisch verpflichtet sind, die Kosten für die Weiterbehandlung von Patienten, die in zulassungsrelevanten Studien anbehandelt worden sind, bis zur arzneimittelrechtlichen Zulassung zu tragen.

## **2 Anwendungsbeobachtung, Beobachtungsstudien**

### **2.1 Definition**

Die Anwendungsbeobachtung ist sozialrechtlich nicht definiert. Der Begriff wird allgemein für Beobachtungen von zugelassenen Arzneimitteln in der (den)

zugelassenen Indikation(en) verwendet. Anwendungsbeobachtungen als so genannte Beobachtungsstudien sollen dem Ziel dienen, Erkenntnisse zu gewinnen oder zu erweitern

- aus der routinemäßigen Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln, z.B. Verordnungsverhalten, Verschreibungsgewohnheiten, Akzeptanz und Compliance
- zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie zu bisher unbekanntem, insbesondere seltenen Arzneimittelwirkungen und zu Wechselwirkungen, einschließlich epidemiologischer Inzidenzen
- zur Erprobung der kompensatorischen oder verstärkenden Wirkung bei dem Einsatz von mehreren, in der Regel für dieselbe Indikation zugelassenen Arzneimitteln
- zur Wirksamkeit von Arzneimitteln bei besonderen Patientengruppen, die in der klinischen Prüfung nicht eingeschlossen waren oder zu Subgruppen zählen, z.B. zur Charakterisierung von Non-Respondern etc.
- zu pharmako-ökonomischen Auswirkungen, die mit der routinemäßigen Anwendung einer Therapie verbunden sind.

Die Richtlinie 2001/20/EG (vgl. 1.1) fasst eine Anwendungsbeobachtung unter dem Begriff „nicht-interventionelle Prüfung“ zusammen. Danach ist eine

*nicht-interventionelle Prüfung eine Untersuchung, in deren Rahmen die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungen verordnet werden. Die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie auf den Patienten wird nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt, sie fällt unter die übliche Praxis, und die Entscheidung zur Verordnung des Arzneimittels ist klar von der Entscheidung getrennt, einen Patienten in eine Untersuchung einzubeziehen. Auf die Patienten darf kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren Anwendung finden, und zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt.*

Mit den "Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen" des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte wird zu Anwendungsbeobachtungen folgende Begriffsbestimmung vorgegeben:

*Anwendungsbeobachtungen (AWB) sind Beobachtungsstudien, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung verkehrsfähiger Arzneimittel zu sammeln. Ihr besonderes Charakteristikum ist die weitestgehende Nichtbeeinflussung des behandelnden Arztes\*) in Bezug auf Indikationsstellung sowie Wahl und Durchführung der Therapie im Einzelfall. Ziel ist die Beobachtung von Behandlungsmaßnahmen in der routinemäßigen Anwendung durch Arzt und Patient (im Rahmen dieser Empfehlungen sind hierunter auch gesunde Personen zu verstehen, etwa*

*bei AWB von Impfungen). Eine AWB kann ohne Vergleichsgruppen, z.B. arzneimittellorientiert, oder mit zwei oder mehr zu vergleichenden Gruppen, z.B. indikationsorientiert, angelegt sein. Sie wird mit Handelsware durchgeführt.*

*Eine AWB ist keine klinische Prüfung gemäß §§ 40, 41 AMG. Soweit Indikationsvorgaben gemacht werden, müssen diese der zugelassenen Indikation entsprechen.*

*\*) Fußnote: Bei Arzneimitteln, die nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, sind Anwendungsbeobachtungen auch bei anderen Heilberufen möglich.*

*(Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen) vom 12.11.1998, Bundesanzeiger Nr. 229 vom 04.12.1998, S. 16 884)*

## 2.2 Gesetzliche Grundlagen

Das Arzneimittelgesetz streift den Begriff Anwendungsbeobachtung wie folgt:

### § 28 Abs. 3a AMG (Auflagenbefugnis)

*Die zuständige Bundesoberbehörde kann, wenn dies im Interesse der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist, durch Auflagen ferner anordnen, dass nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung des Arzneimittels systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden und ...*

Da sich diese Regelung im Wesentlichen nur auf neue Wirkstoffe bzw. auf neu auftretende Nebenwirkungen bezieht, für die der wissenschaftliche Erkenntnisstand zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht ausreichend belegt ist, hat diese Gesetzesvorgabe nur eingeschränkt Bedeutung für die Begriffsbestimmung der Anwendungsbeobachtung. Zudem ist nicht jede Anwendungsbeobachtung behördlich angeordnet.

### § 67 Abs. 6 AMG (Allgemeine Anzeigepflicht)

*Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den Kassenärztlichen Bundesvereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.*

Der Medizinische Dienst und die Spitzenverbände der Krankenkassen stellen fest, dass systematische Auswertungen von meldepflichtigen Beobachtungen bei der Anwendung selten vollständig veröffentlicht werden.

Im Rahmen der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit den "Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen", die der Regelungsstruktur der

”Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln” folgen (vergleiche auch Abschnitt 1.1), die Anforderungen an Anwendungsbeobachtungen näher bestimmt:

- Begriffsbestimmung
  - Generelle Anforderungen, wie Planung Durchführung, Aus- und Bewertung, Design und Methoden
  - Methodische Einordnung im Verhältnis zu anderen Studien
  - Zielbeschreibung
  - Anforderungen an den Studienplan
  - Qualitätssicherung, Repräsentativität, statistische Methoden
  - Patientenaufklärung und -einwilligung
  - Ethik-Kommission, Anzeigepflicht, Bericht, Archivierung und finanzieller Ausgleich des ärztlichen Aufwandes
-

### **2.3 Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung**

Die Kosten für eine medizinisch indizierte, unter Beachtung des gesetzlichen Wirtschaftlichkeitsgebotes im Einzelfall zweckmäßige, notwendige und allgemein anerkannte Behandlung können zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet werden.

Ausgeschlossen sind hingegen der Zusatzaufwand für therapeutische oder diagnostische Maßnahmen sowie die Kosten der Erfassung und Auswertung der Erkenntnisse, die über die medizinische Behandlung des Einzelfalls hinausgehen. Handelt es sich um die Gewinnung von Erkenntnissen im Sinne einer klinischen Prüfung, besteht nach Ziffer 12 der geltenden Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31.08.1993 keine Leistungsmöglichkeit der Krankenkassen (siehe dazu auch Abschnitt 1).

Auch wenn die vorgenannten Empfehlungen feststellen, dass Anwendungsbeobachtungen (nach engem juristischen Verständnis) keine klinische Prüfung nach §§ 40, 41 AMG darstellen, muss man davon ausgehen, dass jede Gewinnung von Erkenntnissen mit dem Ziel der Zulassung oder ihrer Erweiterung den Tatbestand einer klinischen Prüfung erfüllt.

Die Anwendungsbeobachtung diskreditiert sich als Marketinginstrument, wenn ein Prüfplan, systematische Dokumentationen oder Auswertungen fehlen oder nicht anerkannten, wissenschaftlichen Anforderungen genügen, wie es bei klinischen Prüfungen gesetzlich vorgesehen ist.

---

### **3 Individueller Heilversuch, Therapieversuch, single patient use, named patient project, compassionate use**

#### **3.1 Definition**

Zum individuellen Heilversuch, teils auch als Therapieversuch bezeichnet, liegen keine arzneimittel- oder sozialrechtlichen Begriffsbestimmungen vor. Eine Begriffserläuterung ergibt sich aus der juristischen Bewertungspraxis:

*Der Begriff des Heilversuchs ..... stammt aus dem Bereich des ärztlichen Berufsrechts und betrifft grundsätzlich eine Einzelfallbehandlung, die auf einer plausiblen Hypothese basiert und bei der gerade durch Verlassen der ärztlichen Standardtherapie einem einzelnen Patienten geholfen werden soll. Wird mit der Behandlung eine Veränderung des ärztlichen Standards, die Begründung eines neuen ärztlichen Standards oder eine Hypothesengenerierung im Hinblick auf das Arzneimittel bezweckt oder werden derartige Erkenntnisse nicht nur bei Gelegenheit der Therapie gewonnen, handelt es sich nicht mehr um einen Heilversuch, sondern um eine klinische Prüfung. Die Abgrenzung zur klinischen Prüfung ist im Einzelfall schwierig. .... Maßgebliches Kriterium ist, zu welchem Zweck die Anwendung des Arzneimittels am Menschen erfolgen soll.*

*(Abschlussbericht der Bund-Länder-Arbeitsgruppe "Somatische Gentherapie", Stand: Mai 1997, Bundesanzeiger Nr. 80a vom 29.04.1998, S. 40)*

Sofern ein individueller Heilversuch im Rahmen eines Prüfplanes oder -protokolls erfolgt, muss definitionsgemäß von einer klinischen Prüfung ausgegangen werden, da gerade eine gezielte Durchführung an und Auswertung von größeren Patientenzahlen dem Charakter individueller Heilversuche widerspricht (zur klinischen Prüfung siehe Abschnitt 1).

Jeder Heilversuch bedarf einer zeitlich-sachlichen Qualifikation, hinsichtlich der Häufigkeit ist der Heilversuch auf den individuellen Behandlungsfall beschränkt. Es darf nicht beliebig oft "versucht" werden. Sind mit dem Heilversuch Risiken verbunden und der therapeutische Nutzen nach einer angemessenen Zeit nicht belegbar, wird die medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung endgültig negativ und auch eine heilversuchende Behandlung unvertretbar (vergleiche MedR 1994, Heft 3, S. 94 ff).

Um bei Heilversuchen eine Abgrenzung zu klinischen Prüfungen treffen und die rechtlichen Voraussetzungen für eine Kostenübernahme beurteilen zu können, sind

weitere Angaben zu Diagnose und vorgesehener Therapie erforderlich. Dabei ist im Regelfall eine sozialmedizinische Begutachtung einzuholen (s. a. unter 4.).

Im Zusammenhang mit dem individuellen Heilversuch finden auch Begriffe wie single patient use, named patient supplies (auch bezeichnet als named patient use, named patient project, named patient program) sowie compassionate use Verwendung. Compassionate use bedeutet, dass ein Arzneimittel bereits vor seiner Zulassung und außerhalb von klinischen Studien für bestimmte Patientengruppen bereit gestellt wird.

Zum compassionate use (engl. wörtlich: Gebrauch aus Mitleid) oder named patient supplies (use) werden im europäischen Rahmen Ausführungen in den „Mitteilungen für Zulassungsinhaber – Pharmakovigilanz Richtlinien“ – gemacht. Danach sollte ein compassionate use oder named patient use durch den pharmazeutischen Hersteller, der für die Bereitstellung eines solchen Arzneimittels verantwortlich ist, streng kontrolliert und protokolliert werden. Das Protokoll soll sicherstellen, dass der Patient registriert und über die Eigenschaften des noch nicht zugelassenen Arzneimittels ausreichend informiert ist, mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit einer sicheren Anwendung zu erhöhen. Gleiches gilt für den verordnenden Arzt. Dieser sollte außerdem jede Nebenwirkung, die im Zusammenhang mit dem Gebrauch des Mittels steht, dem Hersteller bzw. einer entsprechend autorisierten Person auf nationaler Ebene melden. Der Hersteller ist gefordert, Nutzen und Risiken eines im compassionate use eingesetzten Mittels laufend zu überprüfen und entsprechende Informationen zur Verfügung zu stellen (CPMP/PhVWP/108/99 corr. vom 29. Jan. 1999, integriert in „The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Vol. 9 – Pharmacovigilance, Stand Dec. 2001).

In den zurzeit vorliegenden Überlegungen zur Neuordnung der pharmazeutischen Gesetzgebung im europäischen Rahmen, die voraussichtlich 2004 in Kraft treten soll, werden Regelungen zum so genannten compassionate use vorgeschlagen. Entsprechende Programme sollen bei der europäischen Zulassungsagentur EMEA etabliert werden. Die in dem Programm behandelten Patienten müssen an einer schweren, meist tödlich verlaufenden Krankheit leiden, gegen die es kaum oder keine - Behandlungsmöglichkeiten oder nur Behandlungsmöglichkeiten mit schweren Nebenwirkungen gibt. Weiterhin sollen diese Programme Regelungen umfassen, nach denen Patienten, die in klinischen Studien mit einem neu zuzulassenden Arz-

---

neimittel behandelt werden, diese Arzneimittel nach Abschluss der Studien weiter erhalten bis das Zulassungsverfahren abgeschlossen ist. Nach dem compassionate-use-Prinzip abgegebene Arzneimittel dürfen nicht gegen Entgelt überlassen werden, d.h. der forschende Hersteller trägt die Kosten.

### **3.2 Gesetzliche Grundlagen**

Gesetzliche Regelungen zum individuellen Heilversuch liegen nicht, zum compassionate use noch nicht, vor.

### **3.3 Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung**

Die Verordnung von nicht zugelassenen oder nicht registrierten Arzneimitteln und von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Indikationen ist unzulässig (vergleiche Ziffer 13 der Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31.08.1993, AMR 1993). Dies gilt gleichermaßen für die Erprobung von Arzneimitteln (vergleiche Ziffer 12 AMR 1993).

Nach dem Arzneimittelgesetz dürfen in begründeten Einzelfällen und unter bestimmten Voraussetzungen in Deutschland nicht zugelassene Arzneimittel verordnet werden (§ 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz). Voraussetzung dafür ist, dass das Fertigarzneimittel in dem jeweiligen Land, aus dem es importiert wird, als Arzneimittel zugelassen und legal im Verkehr ist. Daraus folgt nicht, dass dieses so legal importierte Arzneimittel auch zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig ist. Auch unter diesen besonderen Umständen gilt die Zulassung eines Arzneimittels nur als Mindestvoraussetzung für eine notwendige, zweckmäßige und wirtschaftliche Verordnung. Diese liegt in der Verantwortung des Vertragsarztes, der insbesondere vorab zu prüfen hat, ob in diesem Fall die Behandlung nicht mit einem geeigneten und in Deutschland zugelassenen Arzneimittel möglich war. Dies gilt insbesondere im Rahmen eines individuellen Heilversuches.

Ein individueller Heilversuch darf nur auf der Basis wissenschaftlichen Erkenntnismaterials durchgeführt werden. Er ist auf den Einzelfall beschränkt und setzt nach Ziffer 13 AMR 1993 eine Nutzen-Risiko-Abwägung mit günstigem Ergebnis voraus,

---

die ein nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse relevantes Ausmaß der Wirksamkeit bei einer definierten Indikation aufweisen muss. Der verordnende Arzt übernimmt dabei die Verantwortung für eventuelle Folgen aus der Anwendung der Arzneimittel. Arzneimittel mit nicht ausreichend gesichertem therapeutischen Nutzen darf der Vertragsarzt nicht verordnen.

Eine Leistungspflicht der Krankenkasse für Arzneimittel im compassionate use ist nicht gegeben (vergleiche 3.1). Zur Leistungspflicht der Krankenkassen für Arzneimittel im off-label-use siehe unter Punkt 4.

## **4 Off-label-use**

### **4.1 Definition**

Fertigarzneimittel dürfen in Deutschland nur in den Verkehr gebracht werden, wenn das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eine Zulassung erteilt hat oder eine europäische Zulassung für das Inverkehrbringen vorliegt. Das arzneigesetzliche Zulassungsverfahren beinhaltet neben der pharmazeutischen Qualität und der Unbedenklichkeit eine Prüfung der indikationsbezogenen Wirksamkeit des Arzneimittels auf der Grundlage vorgelegter klinischer Studien am Menschen. Bestandteil der Zulassung sind Indikation Darreichungsformen, Anwendungsart sowie Dosierung.

Für eine Änderung bzw. Erweiterung der Indikation bzw. der Darreichungsform sind zusätzliche Erkenntnisse aus klinischen Prüfungen für eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung bei der zuständigen Zulassungsbehörde vorzulegen, die auf dieser Grundlage eine Erweiterung der Zulassung erteilen kann.

Für eine Verordnung im off-label-use liegen weder sozialgesetzliche noch arzneimittelrechtliche Definitionen vor. Das Bundessozialgericht (BSG) hat den Begriff off-label-use sinngemäß folgendermaßen beschrieben:

---

*Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels in einem Anwendungsgebiet, auf das sich die Zulassung nicht erstreckt.*

*(Urteil des BSG vom 19.03.2002, B 1 KR 37/00 R)*

## **4.2 Gesetzliche Grundlagen**

Gesetzliche Definitionen und Anspruchsgrundlagen bestehen nicht.

## **4.3 Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung**

Trotz unterschiedlicher Zielsetzung von Arzneimittelgesetz und Sozialrecht gilt die Voreingrifflichkeit der Zulassung für die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkasse. Die Arzneimittelzulassung, bei der Indikation, Darreichungsform und Dosierung festgelegt werden, ist eine Grundvoraussetzung für eine Kostenübernahme eines Arzneimittels. Für Arzneimittel, die außerhalb ihres Zulassungsgebietes eingesetzt werden, besteht nach dem o. g. Urteil des BSG eine Leistungspflicht nur im eng umgrenzten Rahmen. Sie kommt ausnahmsweise in Betracht, wenn es sich

1. *um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigenden) Erkrankung handelt, für die*
2. *keine andere (zugelassene) Therapie zur Verfügung steht und*
3. *wenn auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.*

*(Urteil des BSG vom 19.03.2002, B 1 KR 37/00 R)*

Alle drei Bedingungen müssen kumulativ erfüllt sein. Die 1. und 2. Bedingung kann nur patientenindividuell festgestellt werden. Die „ausreichende Datenlage“ ist einer externen Beurteilung zugänglich. Das BSG definiert, was unter einer ausreichenden Datenlage zu verstehen ist:

*Davon kann ausgegangen werden, wenn entweder*

*die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo)*

---

*veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen oder*

*außerhalb des Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und*

*aufgrund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.*

*(Urteil des BSG vom 19.03.2002, B 1 KR 37/00 R)*

Eine Genehmigung der Therapie durch die Krankenkasse ist nach § 29, Abs. 1 Bundesmantelvertrag-Ärzte bzw. § 15 Bundesmantelvertrag-Ärzte/Ersatz-kassen unzulässig.

## **5 Therapieoptimierungsstudien, Therapiestudien, Studienprotokoll, systematischer Heilversuch**

### **5.1 Definition**

Es liegen weder sozialgesetzliche noch arzneimittelrechtliche Definitionen zum Begriff "Therapieoptimierungsstudien" vor. Synonym werden bisweilen die Begriffe Studienprotokoll, Therapie-(verlaufs-) studien, Qualitätssicherungsprotokolle und andere Bezeichnungen verwendet. In jüngster Zeit wird in diesem Zusammenhang auch der Begriff nicht-kommerzielle klinische Studie bzw. wissenschaftsgetriebenen Studie (mit Variationen in der Arzneimitteltherapie) gebraucht. Untersucht werden neue Indikationen für bereits zugelassene Arzneimittel, neue Kombinationen von Arzneimitteln (auch mit anderen Therapieverfahren), neue Dosierungen und Applikationsformen von Arzneimitteln. Gelegentlich basieren diese Studien auf multizentrischen Dokumentationsabsprachen. Der Begriff "Therapieoptimierungsstudien" gehört zum Sprachgebrauch der pharmazeutischen Hersteller sowie unter anderem auch onkologischer Einrichtungen.

*Der weite Begriff der klinischen Prüfung führt im Ergebnis dazu, dass die sogenannten Therapieoptimierungsstudien, die insbesondere in der Onkologie, aber auch bei anderen Krankheitsbildern durchgeführt werden, klinische Prüfungen im Sinne der §§ 40 ff AMG sind.*

*(Schreiben des Bundesgesundheitsministeriums an die obersten Landesgesundheitsbehörden vom 06.11.1997).*

Auffassungen einzelner medizinischer Fachgesellschaften, aber auch Beiträge in der Literatur (z.B. in *Pharma Recht* (1997), Heft 6, S. 206 ff), die nicht im Einklang mit den gegebenen arzneimittelrechtlichen Definitionen stehen, tragen nicht unerheblich zu Irritationen bei.

## **5.2 Gesetzliche Grundlagen**

Gesetzliche Definitionen oder Anspruchsgrundlagen bestehen nicht.

## **5.3 Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung**

Therapieoptimierungsstudien (inclusive der sonstigen Bezeichnungen) sind nach der Richtlinie 2001/20/EG vom 4. April 2001 klinische Prüfungen (siehe Abschnitt 1). Wie bei klinischen Prüfungen ist die Erprobung von Arzneimitteln durch Therapieoptimierungsstudien zu Lasten der Krankenkassen nach Ziffer 12 der Arzneimittel-Richtlinien grundsätzlich ausgeschlossen.

---

## **6 Orphan Medicinal Products (Orphan Drug)**

### **6.1 Definition**

Die Bezeichnung orphan drug beschreibt Arzneimittel für seltene Leiden, für die angenommen wird, dass an deren Entwicklung pharmazeutische Hersteller auf Grund hoher Forschungsaufwendungen und geringer Vermarktungschancen kein Interesse zeigen. Nach der Definition des Europäischen Parlaments gelten Krankheiten als selten, soweit nicht mehr als 5 von 10.000 Personen in der Europäischen Gemeinschaft betroffen sind.

### **6.2 Gesetzliche Grundlagen**

Mit der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden wurde in der EU ein Gemeinschaftsverfahren zur Förderung von orphan drugs festgelegt (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L18 vom 22.01.2000). Die Beurteilung obliegt einem Ausschuss (Committee for Orphan Medicinal Products-COMP) bei der Zulassungsbehörde (EMA). Der besondere Status muss vor der Zulassung beantragt werden. Für als orphan drug registrierte Arzneimittel müssen die Hersteller in einem zentralisierten Zulassungsverfahren gleichwohl Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nachweisen. Hersteller von orphan drugs erhalten allerdings administrative und finanzielle Unterstützung im Zulassungsverfahren und ein exklusives Vermarktungsrecht, das bis zu 10 Jahren gewährt werden kann.

### **6.3 Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung**

Bei der Anerkennung als orphan drug handelt es sich nicht um eine arzneimittelrechtliche Zulassung. Mit dem orphan-drug-Status sind lediglich Förderungen bei dem Zulassungsverfahren sowie bei der Vermarktung verbunden. Die Zulassung muss folglich auch für orphan drugs beantragt und erfolgreich abgeschlossen werden. Da die Leistungspflicht der Krankenkassen die arzneimittelrechtliche Zulassung voraussetzt, ergibt sich keine andere Beurteilung als bei Arzneimitteln ohne orphan-drug-Status.

---

## **7 Versorgungsforschung**

### **7.1 Definition**

Im Allgemeinen werden unter der Bezeichnung "Versorgungsforschung" Planungsüberlegungen zur Weiterentwicklung bzw. Optimierung der gesundheitlichen Versorgung verstanden. Dabei ist für die Bundesrepublik Deutschland generell ein Mangel an evidenten epidemiologischen Daten und Erkenntnissen festzustellen.

### **7.2 Gesetzliche Grundlagen**

Begriffsbestimmungen zur Versorgungsforschung finden sich weder im Arzneimittelgesetz noch im Sozialrecht.

### **7.3 Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung**

Forschung, insbesondere Arzneimittelforschung ist zumeist substanz-, methoden- und individualorientiert. Populationsbezogene Untersuchungen stellen die Ausnahme dar. Epidemiologie ist im Transfusionsgesetz (Transfusionsgesetz § 22, BGBl Jg 1998 Teil I, S. 1752 vom 6. Juli 1998) sowie im Infektionsschutzgesetz (Infektionsschutzgesetz § 4, BGBl Jg 2000 Teil I, S. 1045 vom 25. Juli 2000) sachgerecht als behördliche Aufgabe definiert und daher nicht Gegenstand der Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung.

## **8 Schlussbemerkungen**

Schon aus dem Aufgabenverständnis der Gesetzlichen Krankenversicherung heraus besteht aufgrund des gesetzlich zugewiesenen Versorgungsauftrages in hohem Maße Interesse an einer qualitätsgesicherten Arzneimittelversorgung der Versicherten. Die Partner dieser gemeinsamen Hinweise befürworten die Erforschung und Bereitstellung von innovativen Arzneimitteln. Hierzu zählt insbesondere die Entwicklung von Arzneimitteln für bisher nicht kausal behandelbare Krankheiten sowie für seltene Krankheitsbilder (orphan drugs). Es erweist sich grundsätzlich als hinder-

---

lich, dass in Deutschland kein zentrales Register über klinische Prüfungen geführt wird und allgemein zugänglich ist.


Bei den verkehrsfähigen Arzneimitteln gilt es, das sozialgesetzliche Wirtschaftlichkeitsgebot durch vergleichende Untersuchungen zu verschiedenen Therapieansätzen oder Arzneimitteln zu konkretisieren. Hierzu ist eine Korrespondenz mit Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 SGB V geboten.

Über die nach dem Sozialgesetzbuch V ermöglichten Modellvorhaben und Strukturverträge (§§ 63 ff und 73a SGB V) wird gelegentlich eine finanzielle Beteiligung der Krankenkassen an der Arzneimittelerprobung gefordert. Fragen der biomedizinischen Forschung sowie Forschungen zur Entwicklung und Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten können nicht Gegenstand von Modellvorhaben sein (§ 63 Absatz 4 Satz 2 SGB V).

Gleichwohl sehen der Medizinische Dienst und die Spitzenverbände der Krankenkassen durchaus Kooperationsmöglichkeiten, soweit es um die Optimierung von Versorgungsstrukturen geht, die dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und sich auf Regelleistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung beziehen. Sofern auch Arzneimittel einbezogen werden sollen, ist deren Anwendung im Rahmen der Zulassung vorauszusetzen.

Vorstellbar wären Beteiligungen in Form einer Beratung bei der Festlegung neuer Forschungsziele durch die Darstellung von Versorgungsdefiziten, bei der Gestaltung des Studiendesigns und ggf. selektive, datenschutzrechtlich zulässige Auswertung von Leistungsdaten. Hingegen lassen die gesetzlichen Rahmenbedingungen ein finanzielles Engagement für jede Art von Erprobungen von Arzneimitteln auch nicht in therapeutischen Einzelfällen zu.

---



**Anlage 1: Einordnung von klinischen Studien**

<b>Phase / Studientyp</b>	<b>Untersuchungsziele</b>	<b>Beispiele</b>
<i>Phase I</i> Humanpharmakologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bewertung der Eingangsvoraussetzungen</li> <li>– Metabolismus und Arzneimittel-Interaktionen, auch Verträglichkeit und Unbedenklichkeit</li> <li>– Festlegung zu Pharmakokinetik und -dynamik, Wirksamkeitsabschätzung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Studien zu Dosisschwellen</li> <li>– Studien zum Dosierungsschema</li> <li>– Interaktionsstudien</li> </ul>
<i>Phase II</i> Therapeutische Forschung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Verwendbarkeit für die vorge-sehene Indikation</li> <li>– Dosisfindung für weitergehende Untersuchungen</li> <li>– Festlegung von Studiendesign, -ziel und -methoden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pilotstudien mit eng definierten Pati-entengruppen</li> <li>– Studienkontrolle gegen Referenz-präparate, pharmakologische Er-gebnisse oder medizinische Para-meter</li> <li>– Studien zur Dosis-Wirkungs-Bezie-hung</li> </ul>
<i>Phase III</i> Therapeutische Absicherung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nachweis der pharmakologi-sche Wirksamkeit</li> <li>– Therapievorgaben für eine si-echere Anwendung</li> <li>– Nutzen-Risiko-Bewertung zur Vorbereitung der Zulassung</li> <li>– Festlegung der Dosis-Wir-kungs-Beziehung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kontrollierte Effizienzstudien</li> <li>– doppelblinde, randomisierte Studien zur Dosis-Wirkungsbeziehung</li> <li>– klinische Studien zur Anwendungs-sicherheit</li> <li>– Ergebnisstudien zu Morbidität und Mortalität</li> <li>– multizentrische Studien</li> <li>– Vergleichsstudien</li> </ul>
<i>Arzneimittel-Zulassung</i>		
<i>Phase IV</i> Anwendungsbeobach-tung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Konkretisierung des Nutzen-Ri-siko-Verhältnisses für allge-meine oder spezifische Pati-entengruppen unter therapeuti-schen Routinebedingungen</li> <li>– Ermittlung von (seltenen) Ne-benwirkungen und Inzidenzen</li> <li>– Präzisierung der Dosierungs-angaben, auch Optimierung des Therapieschemas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vergleichende Wirksamkeitsstudien</li> <li>– Ergebnisstudien zu Morbidität und Mortalität</li> <li>– Studien zu weiteren Anwendungen</li> <li>– multizentrische Studien</li> <li>– pharmako-ökonomische Studien</li> </ul>

Quelle: EMEA, General Considerations for Clinical Trials, Consensus Guideline (1997)

## Anlage 2: Auszüge aus der Rechtsprechung

Die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung in dem Grenzbereich klinischer Erprobung und individuellem Heilversuch war Gegenstand von Entscheidungen oberster Gerichte. Aus der Rechtsprechung ergeben sich folgende Grundsätze:

### **BSG-Urteil vom 28.03.2000 - Az: B 1 KR 11/98)**

*(Aktiv spezifische Immuntherapie - ASI)*

- Die arzneimittelrechtliche Zulassung bestätigt eine nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse begründete therapeutische Wirksamkeit in dem angegebenen Anwendungsgebiet. Die Zulassung liegt aus Verbraucherschutzgründen im öffentlichen Interesse und ist eine Mindestvoraussetzung für die Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung im Sinne §§ 12 und 70 SGB V
- Eine Erweiterung der Leistungspflicht der Krankenkassen auf Behandlungsmethoden, die sich erst im Stadium der Forschung oder Erprobung befinden und (noch) nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, lässt das Gesetz auch bei schweren und vorhersehbar tödlich verlaufenden Krankheiten grundsätzlich nicht zu.

### **BSG-Urteil vom 05.03.1997 - Az: BvR 1071/95 und vom 23.07.1998 - Az: B 1 KR 19/96**

*(Edelfosin und Jomol)*

- Die Wirtschaftlichkeit einer Leistung im Sinne von § 12 SGB V ist mit den Anforderungen des Arzneimittelrechts verknüpfbar und die Verordnungsfähigkeit eines zulassungspflichtigen Arzneimittels zu verneinen, wenn und solange dieses nicht arzneimittelrechtlich zugelassen und damit auf seine Unbedenklichkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit geprüft worden ist.

### **BSG-Urteil vom 30.09.1999 - Az: B 8 KN 9/98 KR R**

*(SKAT-Therapie)*

- Die Verordnung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation ist im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich nicht möglich. Die gilt auch bei regelmäßiger Verordnung als Therapieversuch außerhalb klinischer

Studien. Die Übernahme der Kosten für Forschung und Entwicklung ist jedoch nicht Aufgabe der gesetzlichen Krankenversicherung.

**BSG-Urteil vom 19.03.2002 - Az: B 1 KR 37/00 R)**

*(off-label-use)*

- Die Arzneimittelzulassung, bei der Indikation, Darreichungsform und Dosierung festgelegt werden, ist eine Grundvoraussetzung für eine Kostenübernahme eines Arzneimittels. Für Arzneimittel, die außerhalb ihres Zulassungsgebietes eingesetzt werden, besteht nach dem o. g. Urteil des BSG eine Leistungspflicht nur im eng umgrenzten Rahmen. Sie kommt ausnahmsweise in Betracht, wenn es sich
  1. um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigenden) Erkrankung handelt, für die
  2. keine andere (zugelassene) Therapie zur Verfügung steht und
  3. wenn aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.

Davon kann ausgegangen werden,

wenn entweder

die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen

oder

außerhalb des Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und aufgrund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.

---

**INDEX / Stichwortverzeichnis**

§ 135 SGB V .....	24	Erprobung von Arzneimitteln .....	3
§ 2 SGB V .....	9	Erweiterung der Indikation .....	18
§ 26 AMG .....	6	Ethik-Kommission .....	6, 13
§ 28 Abs. 3a AMG .....	12	EU-Richtlinien .....	4
§ 29 AMG .....	7	Europäische Zulassungsbehörde .....	7
§ 31 SGB V .....	10	Fertigarzneimittel .....	17, 18
§ 47 AMG .....	6	Gegenanzeigen .....	8
§ 67 Abs. 6 AMG .....	13	Gesetzgebung .....	16
§ 73 Abs. 3 AMG .....	17	Gesetzliche Krankenversicherung 3, 8, 9, 10, 14, 17, 19, 21, 22, 23, 24	
§ 92 SGB V .....	3	<i>Gesundheits-Reformgesetz</i> .....	9
§§ 40, 41 AMG .....	14	Good clinical practice - GCP .....	4
§§ 12 und 70 SGB V .....	26	<i>Heilberufe</i> .....	12
§§ 2, 12 und 70 SGB V .....	3	Heilversuch .....	2, 3, 9, 15, 16, 17, 18, 20, 26
§§ 40, 41 AMG .....	6, 12	homöopathische Arzneimittel .....	7
§§ 95, 96 und 97 AMG .....	7	<i>Humanarzneimittel</i> .....	5
Anwendungsart .....	18	Importarzneimittel .....	17
Anwendungsbeobachtung 2, 3, 8, 11, 12, 13, 14, 25		<i>Impfungen</i> .....	12
Anwendungsgebiet .....	6, 9, 19, 20, 26, 27	Indikation .....	9, 11, 12, 18, 19, 25, 26, 27
Anzeigepflicht .....	7, 13	Indikationen .....	17, 20
apothekenpflichtige Arzneimittel .....	10	Indikationsausweitung .....	9
Applikationsformen .....	20	<i>Indikationsstellung</i> .....	12
Arzneimittelforschung .....	8, 23	Infektionsschutzgesetz .....	23
Arzneimittelgesetz .....	7, 12, 17, 19, 23	Inverkehrbringen .....	11, 18
Arzneimittelprüfrichtlinien .....	5, 6	<i>Jomol</i> .....	26
Arzneimittel-Richtlinien (AMR) 3, 9, 10, 14, 17, 21		<i>Kassenärztliche Bundesvereinigung</i> .....	9
Arzneimittelsicherheit .....	7, 8, 12	Kassenrezept .....	10
Arzneimittelverordnungen .....	8	<i>Klinik</i> .....	4
Arzneimittelversorgung .....	23	klinische Prüfung .....	5, 6, 8, 9, 12, 14, 15
Auflagen .....	12	Kontrollgruppe .....	8
<i>AWB (Anwendungsbeobachtung)</i> .....	12	Kostenübernahme .....	3, 4, 15, 19, 27
Begutachtungsanleitung .....	4	<i>Krankenhausentgelt-Gesetz</i> .....	10
Beobachtungsstudie .....	3	Krankenhausleistungen .....	10
Beobachtungsstudien .....	2, 11, 12	Krankenkassen... 1, 3, 4, 8, 9, 10, 13, 14, 18, 21, 22, 24, 26	
<i>BSG-Rechtsprechung</i> .....	9	Laborkontrollen .....	8
Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen .....	3	Langzeitwirkung .....	8
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) .....	8, 13, 18	Leistungspflicht .....	9, 10, 18, 19, 22, 26, 27
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) .....	12	<i>Leistungspflicht der Krankenkassen</i> .....	9
Bundesministerium für Gesundheit .....	6, 9	Medizinischer Dienst .....	4, 10, 24
Bundesministerium für Gesundheit .....	4	medizinischer Fortschritt .....	3
<i>Bundessozialgericht (BSG)</i> .....	9, 19	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS) .....	4
compassionate use .....	2, 3, 15, 16, 17, 18	<i>Mehrkosten</i> .....	10
Darreichungsform .....	6, 18, 19, 27	Modellvorhaben .....	24
Datenlage .....	19, 20, 27	named patient project .....	2, 3, 15, 16
Dosierung .....	7, 18, 19, 27	named patient supplies .....	16
<i>Edelfosin</i> .....	26	Nebenwirkung .....	5, 7, 16
EG-Richtlinie .....	4, 5	Nebenwirkungen .....	7, 8, 12, 17, 25
Einzelfall .....	8, 9, 12, 14, 15, 18	nicht-interventionelle Prüfung .....	11
EMA .....	7, 16, 22, 25	Non-Responder .....	11
Erkenntnisgewinn .....	8	Nutzen-Risiko-Abwägung .....	15, 18
		Nutzen-Risiko-Verhältnis .....	8

off-label-use .....	2, 3, 18, 19, 27	sozialmedizinische Begutachtung .....	16
off-label-use .....	3	Spitzenverbände .....	1, 4, 9, 10, 13, 24
orphan drug .....	3, 22	<i>Standardtherapie</i> .....	15
orphan drugs .....	22, 24	Studienplan .....	13
Orphan medicinal products .....	3	Studienprotokoll .....	3, 20
Orphan Medicinal Products .....	2, 22	Subgruppen .....	11
Patienten .....	5, 7, 10, 11, 15, 16	therapeutischer Nutzen .....	15
Patientenaufklärung .....	13	Therapieoptimierungsstudie .....	3
pharmazeutische Hersteller .....	7, 10, 22	Therapieoptimierungsstudien .....	2, 20, 21
pharmazeutische Hersteller .....	16, 21	Therapiestudie .....	3
<i>Phase I</i> .....	7, 25	Therapiestudien .....	2, 20
<i>Phase II</i> .....	7, 25	Therapieversuch .....	2, 3, 15, 27
<i>Phase III</i> .....	8, 20, 25, 27	Transfusionsgesetz .....	23
<i>Phase IV</i> .....	8, 25	<i>Unbedenklichkeit</i> .....	4, 5, 18, 22, 25, 26
Pilotstudie .....	7	<i>unerwünschte Reaktionen</i> .....	5
Placebo .....	5, 8, 20, 27	Vergleichsstudien .....	25
plazebokontrolliert .....	8	Verkehrsfähigkeit .....	10
<i>Praxis</i> .....	4, 5, 11	Verordnung von Arzneimitteln .....	9, 26
<i>Probanden</i> .....	5, 7	verordnungsfähig .....	17
Probandenschutz .....	6	<i>Verschreibungspflicht</i> .....	12
Prüfplan .....	6, 11, 14, 15	Versorgungsforschung .....	2, 3, 23
<i>Prüfpräparat</i> .....	5, 10	Verträglichkeit .....	7, 8, 25
Qualität und Wirksamkeit .....	3	Vertragsarzt .....	17, 18
Qualitätssicherung .....	13	Wechselwirkung .....	7
Rechtsprechung .....	2, 4, 26	Wechselwirkungen .....	8, 11
Referenzpräparat .....	8	Weiterbehandlung .....	11
Referenzsubstanz .....	5	<i>Wirksamkeit</i> .....	4, 5, 8, 11, 18, 20, 22, 25, 26, 27
<i>Registrierung</i> .....	12, 13	Wirksamkeitsnachweis .....	8
<i>Richtlinie 2001/20/EG</i> .....	5, 11, 21	Wirkstoff .....	5
<i>Richtlinie 75/318/EWG</i> .....	4	wirtschaftliche Verordnung .....	17
<i>Richtlinie 93/39/EWG</i> .....	5	Wirtschaftlichkeitsgebot .....	24
Schutz des Menschen .....	6	Wirtschaftlichkeitsgebot .....	14
seltene Krankheitsbilder .....	24	Zulassung .....	3, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 25, 26, 27
Sicherheit .....	6, 7	Zulassungsverfahren .....	17, 18, 22
Sicherheit im Arzneimittelverkehr .....	6		
single patient use .....	2, 3, 15, 16		