

L 12 KA 319/04

Land

Freistaat Bayern

Sozialgericht

Bayerisches LSG

Sachgebiet

Vertragsarztangelegenheiten

Abteilung

12

1. Instanz

SG München (FSB)

Aktenzeichen

S 42 KA 303/00

Datum

20.01.2004

2. Instanz

Bayerisches LSG

Aktenzeichen

L 12 KA 319/04

Datum

31.01.2007

3. Instanz

Bundessozialgericht

Aktenzeichen

-

Datum

-

Kategorie

Urteil

I. Die Berufung der Klägerin gegen das Urteil des Sozialgerichts München vom 20. Januar 2004 wird zurückgewiesen.

II. Die Klägerin hat dem Beklagten auch die Kosten des Berufungsverfahrens zu erstatten.

III. Die Revision wird nicht zugelassen.

Tatbestand:

In diesem Rechtsstreit geht es um einen Arzneimittelregress.

Die Klägerin betreibt eine für die onkologische Behandlung von Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ermächtigte Ambulanz. Dort wurde der April 1936 geborene, bei der Beigeladenen zu 2) versicherte Patient S., der an einem metastasierenden Nierenzellkarzinom (NZK) erkrankt war, in der Zeit vom März 1998 bis November 1998 wegen nicht operabler deutlich progredienter Lungenmetastasen mit dem Medikament "Proleukin" behandelt. Dabei folgte die Klägerin einem von einer Arbeitsgruppe der Universität H. entwickelten Behandlungsschema, das eine zu 90 % inhalative und zu 10 % subkutane Verabreichung empfahl. Bei dem unter dem Handelsnamen "Proleukin" im Verkehr gebrachten Arzneimittel handelte sich um ein Interleukin-2 (Il-2)-Präparat, das für die Behandlung metastasierender NZK arzneimittelrechtlich zugelassen ist. Die Zulassung umfasste damals nur die intravenöse Verabreichung. Später (2001) wurde das Medikament auch für die subkutane Applikation (bei gleicher Indikation) zugelassen. Die Rezepte, mit denen das Proleukin verordnet wurde, datieren vom 15. April und 8. Mai 1998 sowie vom 22. Oktober und 4. November 1998. Die Behandlung bei der Klägerin endete im Dezember 1998. Anschließend wurde der Versicherte im Universitätskrankenhaus in H. weiter behandelt und ist zwischenzeitlich (1999) verstorben.

Die Beigeladene zu 2) hat mit Schreiben vom 21. Dezember 1998 beim Prüfungsausschuss Antrag auf Überprüfung der Verordnungsweise im Behandlungsfall S. gestellt. Bei Proleukin handle es sich um ein für die Infusionsbehandlung bei metastasierendem NZK zugelassenes Arzneimittel. Die Klägerin habe dieses jedoch als Inhalationslösung angewendet. Dabei handle es sich um eine Methode, die sich ausschließlich noch in einem experimentellen Stadium befunden habe. Erprobungen auf Kosten der Versicherungsträger seien nach Ziffer 12 der Arzneimittelrichtlinien (AMR) unzulässig. Die Klägerin hat dem entgegengehalten, bei dem Patienten S. sei im Oktober 1997 ein metastasierendes NZK diagnostiziert worden und daraufhin eine Nephrektomie durchgeführt worden. Bereits fünf Monate später seien multiple, nicht operable Lungenmetastasen aufgetreten, die bei Kontrolle nach zwei Monaten deutlich progredient gewesen seien. Damit habe eine eindeutige Indikation zur Aufnahme einer Therapie bestanden. Von einer Arbeitsgruppe der Universität H. sei eine Therapie entwickelt worden, die bei pulmonal metastasierendem Nierenkarzinom die inhalative und subkutane Applikation von (Il-2) vorsehe. Seit Dezember 1989 seien insgesamt 116 Patienten mit inhalativem Il-2 behandelt worden. Dabei hätten 15 % eine Remission, 55 % einen stabilen Zustand gezeigt, 30 % seien progredient gewesen. Also hätten zwei Drittel der Patienten von der Therapie profitiert. Im vorliegenden Fall sei mit der Therapie im April 1998 begonnen worden. Zwei Behandlungsmonate bis Juni 1998 hätten zu einer Stabilisierung geführt. Das Kontroll-CT des Thorax habe am 8. Oktober 1998 nach einem dreimonatigen therapiefreien Intervall eine erneute Progression gezeigt, woraufhin die Behandlung im Oktober 1998 im Rahmen eines individuellen Heilversuchs auf der Grundlage eines klinisch erwiesenen Therapiekonzeptes wieder aufgenommen worden sei.

Der Prüfungsausschuss hat sich der Auffassung der Beigeladenen zu 2) angeschlossen und mit Bescheid vom 6. April 1999 einen Regress in Höhe von 108.031,41 DM gegen die Klägerin festgesetzt.

Dagegen hat diese Widerspruch eingelegt und zur Begründung unter anderem ausgeführt, bei der inhalativen Anwendung von Il-2 habe es sich um eine verbreitete Therapieform im Sinne der BSG-Rechtsprechung gehandelt. Außerhalb M. seien an vier Zentren in Deutschland

mindestens 233 Patienten in dieser Weise behandelt worden. Ca. 80 % der Patienten hätten von der nebenwirkungsarmen Behandlung profitiert. Bei der inhalativen Applikation bleibe die Lebensqualität langfristig (ca. ein Jahr) erhalten, während sie bei intravenöser Applikation bei praktisch allen Patienten ständig abnehme. Zwar sei nach der roten Liste nur die intravenöse Dauerinfusion zugelassen. Doch seien die oben genannten Daten ausreichend für die Begründung eines individuellen Heilversuchs. Es handle sich nicht um eine experimentelle Indikation, also keine klinische Studie, die nicht in der Leistungspflicht der GKV liegen würde.

Die Beigeladene zu 2) hat ein Gutachten des Medizinischen Dienstes (MDK) der Krankenkassen zur inhalativen Anwendung von Interleukin bei metastasierendem NZK vom 8. Juli 1999 vorgelegt, in dem unter anderem ausgeführt wird, IL-2 sei für die systematische Anwendung intravenös oder subkutan zur Behandlung des metastasierenden NZK zugelassen. Gemäß § 29 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes (AMG) sei bei einer Änderung der Darreichungsform eine Änderung der Zulassung zu beantragen. Ein derartiger Antrag sei bisher vom Hersteller nicht gestellt worden. Ein biometrisch nachvollziehbarer Wirksamkeitsnachweis mit einem ausreichenden Beweinsniveau liege nicht vor. Der Nutzen für den Patienten sei nicht bekannt. Es existiere derzeit allenfalls eine experimentelle Indikation für diese Form der Behandlung. Die klinische Forschung liege aber nicht in der Leistungspflicht der GKV.

Der Beklagte hat mit Bescheid vom 10. Januar 2000 den Widerspruch zurückgewiesen. Es handle sich um die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung. Die Anwendung der inhalativen IL-2-Gabe an Patienten bedürfe einer kontrollierten klinischen Prüfung. Bisher existiere lediglich eine experimentelle Indikation für diese Behandlung. Die klinische Forschung liege nicht in der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung (Ziffer 12 AMR).

Dagegen richtet sich die Klage vom 10. Februar 2000, mit der die Klägerin im Wesentlichen ihre Argumentation aus dem Verwaltungsverfahren weiter verfolgt. Sie verweist auf ein Schreiben der Universität H. vom 29. Juni 1999, in dem die Auffassung vertreten wird, dass die inhalative Therapie keineswegs unwirtschaftlich sei, auch und gerade nicht im Vergleich zur intravenösen IL-2-Therapie. Die Dosierungen pro Tag seien vergleichbar. Die inhalative Therapie zielen direkt auf pulmonale Metastasen und werde ergänzend oder ausschließlich eingesetzt, wo keine Behandlungsalternative vorliege. Auf intravenösem Weg erziele man keine vergleichbare Konzentration und Wirkung im Bereich der Lunge.

Das Sozialgericht München (SG) hat, nachdem mehrere deutsche Sachverständige zur Erstellung eines Gutachtens nicht bereit waren, den Direktor des Instituts für Pharmakologie der Universität B., Prof. Dr. S., zum Sachverständigen ernannt. Dieser führt in seinem Gutachten vom 5. Oktober 2003 unter anderem aus, IL-2 sei ein Zytokin (Botenstoff), der vorwiegend von aktivierten T-Zellen produziert und freigesetzt werde. Er stimuliere T-Zellen, die Spezifität für ein bestimmtes Antigen besäßen, zur Proliferation. Die Vermehrung der T-Zellen finde vorwiegend in den regionalen Lymphknoten statt. Krankheitserreger und Krebszellen würden über die Lymphe zu den Lymphknoten transportiert und dort den T-Zellen präsentiert. Dadurch würden diese zur IL-2-Synthese stimuliert und vermehrt. IL-2 wirke also lokal und könne normalerweise nicht frei im Blut mit den üblichen Methoden gemessen werden. Bei Patienten mit NZK seien Spontanheilungen sowie lange stabile Krankheitsverläufe nicht selten. Bei einem Teil der Patienten scheine das Immunsystem aktiv gegen den Tumor vorzugehen. Im Mai 1992 sei die Therapie mit IL-2 bei metastasierenden NZK durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) erstmals genehmigt worden. Erst in der Folgezeit seien zahlreiche Phase-II-Studien durchgeführt worden, in denen Dosis und Applikationszeiten variiert hätten. IL-2 sei auch subkutan angewendet worden. Heute gehe man davon aus, dass sich die Therapieergebnisse bei subkutaner und intravenöser Applikation nicht signifikant unterschieden. Der Vorteil der subkutanen Therapie liege in den geringeren Nebenwirkungen. Insgesamt seien die Erfolge mit IL-2 und der weiteren Therapie mit Interferon A vergleichbar und insgesamt bescheiden. Die IL-2-Therapie rufe schwerwiegende Nebenwirkungen hervor und könne unter Umständen zum Tode führen. Die Nebenwirkungen hätten von Anfang an ein Problem dargestellt, das man mit verschiedenen Methoden zu lösen versucht habe. Mit der subkutanen Applikation hätten sich zahlreiche Arbeitsgruppen beschäftigt, auch mit der Möglichkeit der lokalen IL-2-Therapie. Auch die Inhalation von Zytokinen bei respiratorisch-pulmonären Tumorerkrankungen könne als lokale Applikation angesehen werden. Im Anbetracht der lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und des geringen Prozentsatzes der Patienten, die auf die systemische Therapie mit Tumorreduktion reagiert hätten, sei der Therapieansatz hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit untersucht worden. Dabei habe sich vor allem eine Gruppe an der Urologischen Klinik des Universitätskrankenhauses H. hervorgetan. Außer dieser habe sich nur noch eine einzige andere Gruppe gefunden, die unabhängig über Therapieergebnisse auch inhalativ verabreichten IL-2 bei NZK berichte. Die H. Gruppe habe 1999 und 2000 mehrere Zusammenfassungen ihrer Studienergebnisse veröffentlicht, nachdem sie etwa zehn Jahre Erfahrungen mit dieser Therapie gesammelt hatte. Ein Vergleich der Resultate lasse vermuten, dass die zusätzlich zur subkutanen Applikation verabreichte Inhalation von IL-2 keine zusätzliche Antitumoraktivität (2 % komplette Remissionen, 9 % partielle Remission) erbringe. Die Stabilisierung des Verlaufes bei ca. 50 % der Patienten und ein mögliches verlängertes Überleben erscheine jedoch von Interesse. Die Autoren hätten geschlussfolgert, dass die kombinierte subkutane und inhalative Therapie das Überleben der Patienten im Durchschnitt mindestens verdopple (medianes Überleben 12,4 versus 5,3 Monate). Die Studien seien jedoch nie kontrolliert im Vergleich mit anderen Therapien erfolgt. Es sei völlig unklar, wo im Körper das verabreichte IL-2 für wie lange verbleibe, wie hoch die Konzentration von löslichem IL-2-Rezeptor in der Lunge sei. Außer der Zunahme an immunkompetenten Zellen der bronchoalveolären Lavage (BAL)-Flüssigkeit und einer gesteigerten Funktion von BAL-Makrophagen seien keine pharmakodynamischen bzw. immunologischen Effekte gemessen worden. Als Ergebnis sei festzuhalten, dass die inhalative Therapie mit IL-2 von Patienten mit NZK vor allem in H. durchgeführt worden sei. Es handle sich nicht um kontrollierte Studien, die eine zuverlässige Aussage über die Wirksamkeit dieser Applikationsmethode zuließen.

Von Klägerseite wurde bemängelt, dass das Gutachten die vom Gericht gestellten Fragen nicht gezielt beantworte. Es stütze sich auf Zitate und Literatur aus den Jahren 1999 bis 2003. Diese spätere Informationen und Erkenntnisse dürften zur Beurteilung des streitgegenständlichen Falles nicht herangezogen werden. Immerhin komme das Gutachten zu dem Ergebnis, dass es bei etwa der Hälfte der Patienten zu einer Stabilisierung der Erkrankung und zu einer Verdopplung der Lebenserwartung gekommen sei. Damit seien die Bedingungen für die Durchführung eines individuellen Heilversuches erfüllt, mit der Folge der Leistungspflicht der GKV.

Das SG hat mit Urteil vom 20. Januar 2004 die Klage abgewiesen. Zur Überprüfung der Wirtschaftlichkeit der Verwaltungsentscheidung gehöre auch, für welche Indikation und mit welcher Empfehlung zur Art der Anwendung das Medikament den Patienten verordnet worden sei. Die arzneimittelrechtlichen Grenzen seien vorliegend mit der Verwaltungsentscheidung überschritten worden. Zwar sei das Medikament im Rahmen der zugelassenen Indikation (metastasierendes NZK), jedoch auf eine gegenüber dem arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren abweichende Art der Anwendung verordnet worden. Dazu bedürfe es zuverlässiger wissenschaftlich nachprüfbarer Aussagen über eine erhöhte Wirksamkeit bei gleichem Nebenwirkungsprofil oder eine gleiche therapeutische Wirksamkeit bei geringerem

Nebenwirkungsprofil. Die Kammer entnehme den von der Klägerin vorgelegten Veröffentlichungen, dass keine ausreichende Anzahl von Patienten zur Verfügung stand, um eine statistisch aussagekräftige kontrollierte Studie, die einer Phase II-Studie entspreche, durchführen zu können. In einer solchen Situation reiche eine Beobachtungsstudie als Erkenntnismaterial aus. Darin müssten jedoch die entscheidenden wissenschaftlichen Fragen Gegenstand der Beobachtung sein. Die Kammer sehe es noch als erwiesen an, dass die kombiniert inhalativ/subkutane Anwendungsart wesentlich geringere unerwünschte Nebenwirkungen zeige. Dies könne aber den Einsatz eines Medikaments unter veränderter Applikationsart nicht rechtfertigen, wenn es gleichzeitig an der therapeutischen Wirksamkeit fehle. Zwar schlussfolgere die H. Gruppe in ihrer Beobachtungsstudie ein verdoppeltes Überleben. Jedoch würden außer der Zunahme an immunkompetenten Zellen in der bronchioalveolären Lavage-Flüssigkeit und einer gesteigerten Funktion von BAL-Makrophagen keinerlei pharmakodynamische bzw. immunologische Effekte gemessen. Damit fehle es an wissenschaftlich zuverlässigen Aussagen bezüglich einer zumindest gleich hohen Wirksamkeit bei verbessertem Nebenwirkungsprofil zur veränderten Art der Anwendung. Damit sei das Medikament für die stattgefundene ambulante Therapie nicht verordnungsfähig und wirtschaftlich.

Hiergegen hat die Klägerin Berufung eingelegt und zur Begründung unter anderem ausgeführt, die Erkenntnisse zur Behandlung mit inhalativen Il-2 stammten nicht nur von der Uniklinik H. , sondern von fünf Zentren in Deutschland und einem Beobachtungszentrum in Japan. Diese berichteten von 5 bis 11 % Voll- und Teilremissionen und Krankheitsstabilisierungen bei 50 % der Patienten. Der vom SG herangezogene Gutachter sei Pharmakologe und mit der Praxis der Krebsbehandlung nicht vertraut. Eine unwirtschaftliche Behandlung liege nicht vor, denn die zugelassene i.v. Verabreichung des Wirkstoffes wäre genauso teuer gewesen, wobei wegen der zu befürchtenden Nebenwirkungen zusätzliche Kosten entstanden wären. Der Gutachter habe die vom SG gestellten Beweisfragen nicht konkret beantwortet. Das Urteil stehe im Gegensatz zu den Entscheidungen des LSG Sachsen-Anhalt und des LSG Niedersachsen-Bremen. Die inhalative Il-2-Behandlung entspreche den vom BSG im Urteil vom 19. März 2000 ([B 1 KR 37/00 R](#)) aufgestellten Grundsätzen zur sog. "Off-Label-Therapie". Es habe sich um eine schwere Krankheit gehandelt, für die es keine (akzeptable) Behandlungsalternative gebe, und es bestehe nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse die begründete Aussicht, dass ein Behandlungserfolg erzielt werden könne.

Die Beigeladene zu 2) hat dem entgegengehalten, der Sachverständige habe sich in seinem Gutachten in freier Form geäußert. Er gehe aber sehr ausführlich auf den gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Forschung zur Wirksamkeit und zum klinischen Nutzen der inhalativen Anwendung von Il-2 bei metastasierendem NZK ein. Die Voraussetzungen des Off-Label-Use lägen nicht vor. Es sei alternativ die zugelassene i.v.-Therapie mit Il-2 möglich gewesen. Nebenwirkungen hätten sich nach einer Studie von Fyfe nach dem Behandlungsende schnell zurückgebildet. Ein Zulassungsantrag für die streitige Darreichungsform sei nicht gestellt worden. Auch lägen keine Phase-II-Studien vor. Das NZK gehöre nicht zu den unerforschbaren singulären Krankheitsbildern.

Dazu hat wiederum die Klägerseite ausgeführt, bei Prof.Dr.S. heiße es im Gutachten "Die Stabilisierung des Verlaufs bei ca. 50 % der Patienten und ein mögliches Überleben erscheine jedoch von Interesse." Bei einem schwer zu behandelnden Tumorleiden sei dies eine hohe Quote.

Der Beklagte hat den Abschlussbericht der Off-Label-Expertengruppe (Stand Juli 2005) vorgelegt, der zum Ergebnis kommt, dass die Voraussetzungen für die Verordnung von inhalativ verabreichten Il-2 zu Lasten der GKV nicht erfüllt seien.

Die Klägerin hält dem entgegen, der Bericht stütze sich auf die Datenlage des Jahres 2004. Hier gehe es jedoch um Verordnungen im Jahre 1998. Außerdem gehe aus dem Bericht auch hervor, dass auch für die anderen Darreichungsformen keine gesicherteren Untersuchungen vorlägen.

Die Klägerin beantragt, das Urteil des Sozialgerichts München vom 20. Januar 2004 sowie den Bescheid des Beklagten aufzuheben und den Beklagten zu verurteilen, über den Widerspruch der Klägerin vom 16. April 1999 unter Beachtung der Rechtsauffassung des Gerichts erneut zu entscheiden.

Der Beklagte und die Beigeladenen beantragen, die Berufung zurückzuweisen.

Dem Senat liegen die Verwaltungsakte des Beklagten, die Akte des Sozialgerichts München, die Berufungsakte sowie die Feststellung der Off-Label-Expertengruppe zu inhalativem Interleukin-2 bei metastasierendem Nierenzellkarzinom, Stand Juli 2005, vor, die zum Gegenstand der mündlichen Verhandlung gemacht wurden und auf deren Inhalt ergänzend Bezug genommen wird.

Entscheidungsgründe:

Die form- und fristgerecht eingelegte Berufung der Klägerin ([§ 151 Abs.1](#) Sozialgerichtsgesetz - SGG -) ist zulässig aber unbegründet.

Streitgegenstand des Klage- und Berufungsverfahrens ist allein der Bescheid des Beklagten vom 10. Januar 2000 in der berichtigten Form vom 19. Dezember 2005 (vgl. BSG [SozR 3-2500 § 106 Nr.22](#), S.118 f.). Dieser Bescheid, mit dem der Beklagte einen vom Prüfungsausschuss verhängten Arzneimittelregress in Höhe von 108.031,41 DM bestätigt hat, ist rechtlich nicht zu beanstanden. Das SG hat die dagegen gerichtete Klage zu Recht abgewiesen.

Die Befugnis der Gremien der Wirtschaftlichkeitsprüfung bei der Überprüfung der Ordnungsweise in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beschränkt sich nicht darauf, Arzneikostenregresse wegen unwirtschaftlicher Ordnungsweise z.B. bei Überschreiten von Durchschnittswerten festzusetzen. Vielmehr sind sie auch befugt, Regresse wegen unzulässiger Verordnung von Arzneimitteln zu verhängen. Die Ermächtigung für die Normierung einer entsprechenden Rechtsgrundlage findet sich in [§ 106 Abs.2 Satz 4](#) Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) in der Fassung des Gesundheitsstrukturgesetzes vom 22. Dezember 1999. Danach können die Landesverbände der Krankenkassen und die Verbände der Ersatzkassen gemeinsam und einheitlich mit den Kassenärztlichen Vereinigungen über die in [§ 106 Abs.2 Satz 1 SGB V](#) vorgesehenen Prüfungen (Auffälligkeitsprüfung, Zufälligkeitprüfung) hinaus andere arztbezogene Prüfungsarten vereinbaren. Von dieser Kompetenz haben die Partner der Gesamtverträge in Bayern in der Prüfungsvereinbarung (PV) Gebrauch gemacht. In [§ 15 Abs.1](#) der in den Quartalen 2 bis 4/98 geltenden Fassung bzw. in [§ 14 Abs.1, 2](#) der im Jahr 2001, also bei Entscheidung des Beklagten geltenden Fassung der PV ist festgelegt, dass auf Antrag der Beigeladenen zu 1), einer Krankenkasse, eines Landesverbandes oder der Verbände der Ersatzkassen der Prüfungsausschuss unter anderem auch prüft,

ob der Vertragsarzt im Einzelfall mit seiner Verordnungsweise gegen das Wirtschaftlichkeits- oder Verordnungs-Zulässigkeitsgebot verstoßen hat. Über Widersprüche gegen die Entscheidungen des Prüfungsausschusses entscheidet der Beschwerdeausschuss (§ 106 Abs. 5 SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 PV). Diese Zuweisung der Sanktionierung unzulässiger bzw. rechtswidriger Verordnungen an die Gremien der Wirtschaftlichkeitsprüfung steht im Einklang mit den gesetzlichen Vorgaben in § 106 SGB V, mit den Bestimmungen der §§ 48 ff. Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMÄ) in der ab 1. Mai 1995 geltenden Fassung sowie mit der langjährigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG - vgl. Urteil vom 14. März 2001, Az.: [B 6 KA 19/00 R](#) = [SozR 3-2500 § 106 Nr.52](#) m.w.N.). Im Rahmen dieser Prüfungskompetenz haben der Prüfungsausschuss bzw. im Zuge des Widerspruchsverfahrens der beklagte Beschwerdeausschuss auf Antrag der zu 2) beigeladenen Krankenkasse geprüft, ob die inhalative Verordnung von Proleukin mit dem Wirkstoff IL-2 im Fall des an einem NZK mit Lungenmetastasen erkrankten nephrektomierten Patienten S. zu Lasten der Beigeladenen zu 2) zulässig war. Dabei ist der Beklagte zu Recht zu dem Ergebnis gekommen, dass die inhalative Verordnung von Proleukin zu Lasten der GKV nicht zulässig war, weil das Medikament in dieser Darreichungsform arzneimittelrechtlich (bis heute) nicht zugelassen ist. In der GKV gilt der Grundsatz, dass nicht zugelassene Arzneimittel zu Lasten der Versicherung nicht verordnet werden dürfen (BSG, [SozR 3-2500 § 31 Nr.5](#) S.18; [SozR 4-2500 § 31 Nr.3](#) Rdnr.23). Für die in dem streitgegenständlichen Behandlungsfall ebenfalls durchgeführte subkutane Anwendung von Proleukin (10 % der Gesamtmenge) gilt dasselbe. Diese Darreichungsform ist zwar zwischenzeitlich (2001) zugelassen worden. Maßgeblich für die Verordnungsfähigkeit ist jedoch das zur Zeit der Verordnung geltende Recht (vgl. BSG [SozR 4-2500 § 27 Nr.1](#) Rdnr.19). Nach [§ 29 Abs.3 Nr.2 AMG](#) in der im ersten Quartal 1998 geltenden Fassung (vom 19. Oktober 1994 bzw. 3. März 1998) bedarf die Änderung der Darreichungsform, soweit es sich nicht um eine vergleichbare Darreichungsform i.S.v. [§ 29 Abs.2a Nr.3 AMG](#) handelt, einer neuen Zulassung. Letzteres wäre nur dann nicht der Fall, wenn die inhalative Verabreichung von Proleukin eine der intravenösen Darreichungsform vergleichbare Darreichungsform wäre. Dies ist aber nach der Stellungnahme des für die Zulassung zuständigen Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 30. Oktober 2002 (vgl. Bl.187/188 der Klageakte) nicht der Fall. Nach dieser Stellungnahme wurde auch bis spätestens 30. Oktober 2002 ein entsprechender Zulassungsantrag nicht gestellt. Anders ist es bei der zu einem kleinen Teil auch streitigen subkutanen Anwendung. Dafür liegt zwischenzeitlich eine Zulassung vor. Daraus schließt der Senat, dass es sich auch insoweit nicht um eine "vergleichbare Applikationsform" im Sinne des [§ 29 Abs.2a Nr.3 AMG](#) handelt, denn dann hätte es der weiteren Zulassung nicht bedurft.

Die Verordnung von Proleukin in der hier streitgegenständlichen Form durch die Klägerin wäre demnach allenfalls unter dem Gesichtspunkt des sog. "Off-Label-Use" zu Lasten der GKV, hier der Beigeladenen zu 2) möglich. Nach dem grundlegenden Urteil des BSG vom 19. März 2002 (Az.: [B 1 KR 37/00 R](#)) muss es sich, damit die Behandlung mit einem nicht zugelassenen Medikament oder außerhalb der Zulassung oder in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform zu Lasten der GKV möglich ist, um - eine schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensquali tät auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung han deln,

- eine alternative Therapie (im Rahmen der Zulassung) darf nicht verfügbar sein und - auf Grund der Datenlage muss die begründete Aussicht beste hen, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg kurativ oder palliativ erzielt werden kann. Zum letzten der oben genannten Kriterien hat das Bundesverfassungsgericht in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2005 ([1 BvR 347/98](#)), bei dem es allerdings um neue, nicht allgemein anerkannte Behandlungsmethoden (Bioresonanztherapie) ging, eine auf Indizien gestützte, nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens eine spürbare positive Entwicklung auf den Krankheitsverlauf gefordert. Bei der Prüfung dieser Kriterien ist auf die Rechtslage zur Zeit der Behandlung abzustellen (vgl. BSG vom 4. April 2006, Az.: [B 1 KR 12/05](#), Rdnr.13).

Die vorgenannten Kriterien für die Kostentragung durch die GKV beim Off-Label-Use von Medikamenten sind im vorliegenden Fall nach der Auffassung des mit einem Arzt als ehrenamtlichen Richter fachkundig besetzten Senats nicht erfüllt. Zwar handelte es sich bei dem NZK mit Lungenmetastasen, an dem der Versicherte S. erkrankt war, zweifellos um eine schwerwiegende Erkrankung, die wenig später auch zum Tod des Patienten geführt hat. Es fehlt aber an der als Zweites genannten Voraussetzung, dass eine alternative Therapie im Rahmen des Leistungsumfangs der GKV also mit zugelassenen Medikamenten in der zugelassenen Verabreichungsform nicht zur Verfügung gestanden hätte. Tatsächlich war gerade der Wirkstoff IL-2 zur Behandlung von metastasierenden Nierenzellkarzinomen ausdrücklich zugelassen, und stand damit zur Verfügung, allerdings im Wege der intravenösen Injektion. Wäre das Medikament in dieser Weise verabreicht worden, könnte es an der Zahlungspflicht der Beigeladenen zu 2) keinen Zweifel geben. Eine arzneimittelrechtliche Zulassung für die Form der inhalativen Verabreichung, wie sie hier zur Anwendung kam, bestand damals und besteht auch heute nicht, und wurde auch vom Hersteller des Medikaments nicht beantragt. Auch die begleitend durchgeführte subkutane Verabreichung von 10 % der insgesamt verordneten Menge war zum damaligen Zeitpunkt arzneimittelrechtlich nicht zugelassen. Von Klägerseite wird dagegen eingewandt, die zulässige intravenöse Verabreichung wäre mit schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet gewesen, die man habe vermeiden wollen. Dieses Argument überzeugt indessen nicht, denn die Zumutbarkeit von Nebenwirkungen muss stets im Kontext mit der Qualität des zu behandelnden Leidens gesehen werden. Vorliegend handelte es sich um eine überaus schwerwiegende Erkrankung, die auch im Fall des Patienten S. im folgenden Jahr zum Tod geführt hat. Im Übrigen ist dazu in dem von Klägerseite vorgelegten Aufsatz von Fyfe (Bl. 58 ff. LSG-Akte) ausgeführt, die Nebenwirkungen bildeten sich nach Behandlungsende schnell zurück. Außerdem war zum damaligen Zeitpunkt auch Interferon-Alpha-2a für die Behandlung des fortgeschrittenen NZK zugelassen (vgl. Abschlussbericht der Off-Label-Expertengruppe "Feststellungen zu inhalativem Interleukin-2 bei metastasiertem Nierenzellkarzinom"; Stand Juli 2005 S.4). Damit stehen und standen auch im streitgegenständlichen Zeitraum alternative Behandlungsmethoden (zum Teil mit demselben Wirkstoff) zur Verfügung, so dass für die nicht zulassungsgemäße Anwendung von Proleukin bzw. IL-2 keine Notwendigkeit bestand. Damit scheidet ein Off-Label-Use zu Lasten der GKV aus. Etwas anderes ergibt sich auch nicht aus dem Beschluss des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 (Az.: [1 BvR 347/98](#)), denn nach dieser Entscheidung kann die Behandlung mit einer neuen (noch nicht vom Bundesausschuss anerkannten) Behandlungsmethode dann nicht verweigert werden, wenn für die zu behandelnde Krankheit eine allgemein anerkannte dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht. Das war im vorliegenden Fall, wie oben dargelegt wurde, nicht so.

Aber auch das dritte der Kriterien, die für die Kostentragungs- pflicht der GKV beim Off-Label-Use kumulativ erfüllt sein müssen, sieht der Senat vorliegend als nicht gegeben an. Danach müsste auf Grund der Datenlage zur Zeit der Verordnung die begründete Aussicht bestanden haben, dass mit dem betreffenden Präparat in der speziellen Darreichungsform ein Behandlungserfolg kurativ oder palliativ erzielt werden kann. Derartige Erkenntnisse lagen zur Zeit der Verordnung nicht vor, und liegen auch heute nicht vor. Vielmehr ist zwischenzeitlich die hochgradig fachkundig besetzte Off-Label-Expertengruppe in ihrem Abschlussbericht vom Juli 2005 nach Auswertung aller vorliegenden Quellen, insbesondere auch unter Einbeziehung der Arbeiten von H. und Mitarbeitern von der Universität H. zu dem Ergebnis gekommen, dass ein "Off-Label-Einsatz" von Interleukin-2 in inhalativer Darreichung gerade nicht gerechtfertigt ist (vgl. S.31 des Abschlussberichtes).

Die Klägerin wendet ein, dass es nicht auf den heutigen Kenntnisstand ankomme, sondern auf den zur Zeit der Verordnung und beruft sich namentlich auf die schon erwähnten Veröffentlichungen von H. und anderen von der Universitätsklinik H., die über die inhalative Verabreichung von Proleukin bei Lungenmetastasen nach NZK berichten. Dabei kann es nur um die Veröffentlichungen der Vorgenannten aus den Jahren 1992 und 1994 gehen, denn die späteren Veröffentlichungen derselben aus dem Jahr 1999 lagen jedenfalls bei den hier streitigen Verordnungen noch nicht vor. In diesen Arbeiten wird zum Teil über Remissionen über einen Zeitraum von bis zu einem halben Jahr berichtet. Diese Veröffentlichungen sind jedoch, worauf der vom SG gehörte Gutachter Prof.Dr.S. hinweist, und was auch im Abschlussbericht der Off-Label-Expertengruppe bestätigt wird, wenig aussagekräftig. Es handelte sich um Untersuchungen, die allenfalls den Charakter einer Phase-II-Studie haben. In dieser Phase wird die pharmakologische Wirkung in einer kontrollierten Studie von bis zu 200 Patienten geprüft. Prof.Dr.S. weist zudem zu Recht darauf hin, dass bei der Arbeitsgruppe von H. und anderen keine aussagekräftigen Untersuchungen darüber angestellt wurden, in welcher Weise das IL-2 bei inhalativer Anwendung wirkt, und insbesondere über die Aufnahme und den Verbleib des Wirkstoffs im Körper (zur klinischen Prüfung in vier Phasen vgl. BSG vom 22. Juli 2004, Az.: [B 3 KR 21/03 R](#) Rdnr.21). Nach dem genannten Abschlussbericht der Off-Label-Expertengruppe ist heute davon auszugehen, dass dieser therapeutische Ansatz, der zudem auch nicht weiter verfolgt wird, sich letztlich als nicht zielführend erwiesen hat. Er wird auch von der Klägerin nicht weiter verfolgt. Diese hatte vielmehr auch im Behandlungsfall S. noch im Jahr 1998 die Behandlung eingestellt, woraufhin der Patient sich unmittelbar an die Klinik in H. gewandt hat. Der Senat sieht bei dieser Datenlage auch zum Zeitpunkt der Verordnung das Erfordernis der begründeten Aussicht auf einen Behandlungserfolg als nicht gegeben an.

Die inhalative Verabreichung von Proleukin mag zur Zeit der Verordnung durchaus von wissenschaftlichem Interesse gewesen sein. Nach D Nr.12 S.3 der Arzneimittelrichtlinien (AMR) ist jedoch die Erprobung von Arzneimitteln auf Kosten des Versicherungsträgers unzulässig (vgl. dazu BSG vom 8. März 1995, Az.: [1 RK 8/94](#) = [SozR 3-2500 § 31 Nr.3](#) S.11). Dasselbe ergibt sich auch unmittelbar aus [§ 2 Abs.1 Satz 3 SGB V](#), wonach die Leistungen der GKV dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen haben. Dies setzt voraus, dass die Heilmethoden bzw. Medikamente eine ausreichende Phase der wissenschaftlichen Erprobung bereits abgeschlossen haben. Neue Verfahren, die nicht ausreichend erprobt sind, sollen nach der Zielsetzung des Gesetzgebers gerade keine Leistungspflicht der GKV auslösen (BSG a.a.O.). Der Hinweis der Klägerseite, dass auch für die Wirksamkeit der arzneimittelrechtlich zugelassenen intravenösen Verabreichung nicht genügend Daten vorlagen, rechtfertigt nicht den Einsatz einer anderen, ebenso ungesicherten Methode, sondern lässt allenfalls vermuten, dass Proleukin auch in der intravenösen (und zwischenzeitlich auch subkutanen) Anwendungsform für die Behandlung von Lungenmetastasen bei NZK möglicherweise zu Unrecht zugelassen wurde.

Der Senat kommt damit zu dem Ergebnis, dass die inhalative und (damals) auch die subkutane Verordnung von Proleukin im Behandlungsfall S. im Jahr 1998 nicht in die Leistungspflicht der GKV, sprich der Beigeladenen zu 2), fiel, so dass die Prüfins-tanzen die dadurch entstandenen und von der Beigeladenen zu 2) getragenen Kosten zu Recht in Regress genommen haben.

Die Kostenentscheidung beruht auf [§ 193 Abs.4 SGG](#) in der hier noch anzuwendenden Fassung vor dem 2. Januar 2002.

Gründe für die Zulassung der Revision sieht der Senat nicht, weil die Fragen des Off-Label-Use von Medikamenten in der GKV bereits höchstrichterlich geklärt sind, und die umstrittene Behandlungsmethode offenbar nicht weiterverfolgt wird.

Rechtskraft

Aus

Login

FSB

Saved

2007-07-11