



White Paper

Verbesserung der nuklearmedizinischen Patientenversorgung in der Onkologie in Deutschland

Stand: 21. Oktober 2022

Erstellt durch die Partnerinnen und Partner des

**Kompetenznetzwerks
nuklearonkologische Patientenversorgung, u.a.:**

Ernst-Günther Carl

Prof. Dr. Alexandra Drzezga

Magnus Fischer

Prof. Dr. Boris Hadaschik

Prof. Dr. Axel Heidenreich

Prof. Dr. Ken Herrmann

Dr. Dirk Holler

Jens Junker

Prof. Dr. Bernd J. Krause

Dr. Kerstin Ott

Prof. Dr. Sebastian Krug

Prof. Dr. Felix M. Mottaghy

PD Dr. Anja Rinke

mit inhaltlicher Unterstützung des institutionellen Beirats



Vorwort

An dieser Stelle möchten wir uns, als Koordinierungsstelle, bei allen Partnerinnen und Partnern des Kompetenznetzwerks für ihre konstruktive Unterstützung und ihren wertvollen Input bedanken. In einem fachübergreifenden Dialog haben wir in den letzten Monaten gemeinsam Handlungsempfehlungen formuliert, um die nuklearonkologische Patientenversorgung in Deutschland zu verbessern. Es handelt sich dabei um Empfehlungen der Expertinnen und Experten des Netzwerks. Bei dem Kompetenznetzwerk nuklearonkologische Patientenversorgung handelt es sich um ein freiwilliges, strukturoffenes Expertennetzwerk, das im interdisziplinären Austausch proaktiv vorangehen möchte, damit alle Patientinnen und Patienten eine qualitativ hochwertige, qualitätsgesicherte und evidenzbasierte nuklearmedizinische Versorgung erhalten. Aus diesem Grund freuen wir uns im Besonderen über die inhaltliche Unterstützung führender Patientenfürsprecherinnen und Patientenfürsprecher. Denn Gesundheit ist ein hohes Gut, das es gemeinsam zu schützen gilt.



Inhaltsverzeichnis

Mit Energie gegen den Krebs!.....	4
1. Nuklearmedizinische Forschung in Deutschland	7
Herausforderung: Deutsche Zentren in klinischen Studien unterrepräsentiert – Generierung klinischer Evidenz und Zugang für Patientinnen und Patienten zu Innovation erschwert.....	7
Folge für die Patientenversorgung: Arzneimitteltherapie erfolgt außerhalb von Studien und Zulassungen	9
Politische Handlungsempfehlung: Optimierung des Studienzulassungsverfahrens für Radiopharmazeutika	9
2. Regulatorische Rahmenbedingungen in der Zulassung von Radiopharmaka.....	10
Herausforderung: Unzureichende Rahmenbedingungen für die Zulassung von Radiopharmaka	10
Folge für die Patientenversorgung: Zu wenig zugelassene Behandlungs- und Diagnoseoptionen... ..	11
Politische Handlungsempfehlung: Definition zeitgemäßer und einheitlicher Zulassungsvorgaben für Radiopharmazeutika	12
3. Erstattungsstrukturen von zugelassenen nuklearmedizinischen Arzneimitteln.....	13
Herausforderung: Verzögerte Erstattung für zugelassene nuklearmedizinische Arzneimittel	13
Folge für die Patientenversorgung: Verzögerter bzw. veränderter Zugang zu zugelassenen Radiopharmaka	14
Politische Handlungsempfehlung: Sicherstellung einer differenzierten Erstattung für zugelassene Radiopharmaka	15
4. Einsatz in der Regelversorgung	16
Herausforderung: Derzeit erfolgt keine flächendeckende evidenzbasierte und qualitätsgesicherte Regelversorgung	16
Folge für die Patientenversorgung: Die nachhaltige Patientenversorgung mit zugelassenen Radiopharmaka wird durch einen breiten Einsatz der nicht-zugelassenen Eigenherstellungen konterkariert	17
Politische Handlungsempfehlung: Einsatz zugelassener Arzneimittel in der nuklearmedizinischen Regelversorgung	18
5. Kompetenznetzwerk	19
6. Die Partner	19
7. Referenzen	20



Mit Energie gegen den Krebs!

Die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit innovativen, zugelassenen Arzneimitteln ist ein erklärtes Ziel des deutschen Gesundheitswesens. Insbesondere die Onkologie ist ein therapeutisches Gebiet, das in der Vergangenheit sowohl auf europäischer (**Beating Cancer Plan** [1]) als auch auf nationaler Ebene (**Nationale Dekade gegen Krebs** [2], **Nationaler Krebsplan** [3]) verstärkt in den Fokus gerückt ist und in dem sich zielgerichtete Wirkstoffe und personalisierte Behandlungsmethoden etabliert haben. Trotzdem wurde bereits im März 2017 in der Initiative der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zur Zukunft der Onkologie von Parlamentariern und Experten festgestellt, dass bei der Überführung medizinischer Innovationen in die onkologische Versorgung in Deutschland grundsätzlich ein Problem besteht [4].

Die Nuklearmedizin ist ein integraler Bestandteil der Versorgung von Krebspatientinnen und -patienten. Neben ihrer etablierten Rolle in der Diagnostik von onkologischen Erkrankungen bietet sie zunehmend innovative, therapeutische Behandlungsoptionen mit großem Patientennutzen. Dieser Transformationsprozess bietet viele Chancen, zeigt aber auch auf, wo tradierte Konventionen Innovation hemmen und die Verfügbarkeit effektiver Therapien für Patientinnen und Patienten begrenzen.

Wirkprinzip nuklearmedizinischer Diagnostik und Therapie in der Onkologie

Bei der nuklearmedizinischen Diagnostik wird dem Patienten eine radioaktive Substanz verabreicht. Diese Substanz lagert sich an bestimmten Zielstrukturen an, bzw. zeigt eine erhöhte Stoffwechselaktivität. Bildgebende Verfahren (Szintigramm; SPECT; PET/CT) können solche Anreicherungen messen und so zum Beispiel Tumormetastasen sichtbar machen. Während Röntgen, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zum Beispiel die Anatomie des Körpers abbilden, können nuklearmedizinische Untersuchungen molekulare Merkmale und biochemische Prozesse darstellen.

Die nuklearmedizinische Therapie folgt einem ähnlichen Prinzip: Im Gegensatz zur nuklearmedizinischen Diagnostik wird allerdings Radioaktivität mit höherer lokaler Strahlungsintensität verwendet. Krankhafte Gewebeveränderungen können gezielt am Ort der Anreicherung bestrahlt und so behandelt werden.

Die sich verändernde Rolle der Nuklearonkologie spiegelt sich unter anderem im europäischen **SAMIRA Action Plan** wider, der eine Förderung von Technologien zur Krebsbehandlung mittels ionisierender Strahlung, eine Weiterentwicklung des Strahlenschutzes sowie die Unterstützung von zukünftigen klinischen Studien durch eine Aufnahme in die nationalen Krebspläne vorsieht [5]. Damit gemeint sind auch die Radioligandentherapien (RLT) bei onkologisch erkrankten Patientinnen und Patienten. Diese spezialisierte Therapie erfolgt in interdisziplinärer



Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachdisziplinen. Um einen flächendeckenden Einsatz und einen effizienten Patientenzugang gewährleisten zu können, ist der Aufbau von interdisziplinären Netzwerken zwischen den Leistungserbringern notwendig.

Nuklearmedizinische Versorgung in der Onkologie kann mehr!

Deutschland hat historisch eine weltweit führende Position in der nuklearmedizinischen Grundlagenforschung und verfügt über eine gute nuklearmedizinische Infrastruktur. Es bestehen jedoch erhebliche regulatorische Hürden und suboptimale Prozesse für die Translation aus der Forschung in die Regelversorgung. Deutschland bleibt daher aktuell in der nuklearmedizinischen Patientenversorgung in der Onkologie hinter seinen Möglichkeiten zurück.

Die Human- und Zahnmedizin in Deutschland hat durch die Regelung des § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG) weitreichende Möglichkeiten in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit nicht zugelassenen Arzneimitteln, ohne über eine Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 Satz 1 AMG zu verfügen. Wie das Bundesverfassungsgericht bereits im Jahr 2005 urteilte, haben Patientinnen und Patienten auch Anspruch auf eine Kostenübernahme dieser nicht zugelassenen Arzneimittel, sofern es keine zugelassene Behandlungsalternative gibt und es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt¹[6]. In der Nuklearmedizin können durch die Ausnahmeregelung des § 13 Abs. 2b AMG diagnostische und therapeutische Radiopharmaka hergestellt werden. Dies hat dazu beigetragen, dass innovative Radiopharmaka in Deutschland mehr als in anderen Ländern erforscht und am Menschen angewandt werden konnten. Die Überführung in kontrollierte klinische Studien, die eine objektive Bewertung von Nutzen und Risiko eines Arzneimittels ermöglichen und Voraussetzung für Zulassung, Überwachung und die breite Anwendung sind, fand jedoch bisher kaum statt. Dies liegt u.a. auch an einer mangelnden Abstimmung der rechtlichen Vorgaben und Prozesse für Arzneimittelprüfung und Strahlenschutz in Deutschland. Patientinnen und Patienten wird daher der Zugang zu innovativen Radiopharmaka im Rahmen klinischer Studien erschwert und der Pharmastandort Deutschland wird für forschende Arzneimittelfirmen im Bereich der Nuklearmedizin zunehmend unattraktiv.

Wenn ein Radiopharmakon nach Abschluss der klinischen Entwicklung eine Zulassung erhält, wird es nicht automatisch angewendet und erstattet. In einigen Fällen werden trotz verfügbarer zugelassener Radiopharmaka weiterhin „Alternativen“ nach § 13 Abs. 2b AMG hergestellt. Dies reduziert den Anreiz, innovative Radiopharmaka zu entwickeln und wirkt sich negativ auf die Verfügbarkeit klinisch erprobter und zugelassener Radiopharmaka in Deutschland aus.

¹ Siehe Beschluss zum „Nikolausurteil“ vom Bundesverfassungsgericht vom 6. Dezember 2005



Das „Kompetenznetzwerk – nuklearonkologische Patientenversorgung“ wurde gegründet, um gemeinsam Lösungen zu finden, damit Patientinnen und Patienten in Deutschland besseren Zugang zu innovativen Radiopharmaka erhalten:

Ziel des Kompetenznetzwerks ist es, die forschungs- und versorgungspolitischen Rahmenbedingungen für die Patientenversorgung in Deutschland in der nuklearonkologischen Regelversorgung zu verbessern.

Die Partnerinnen und Partner des Kompetenznetzwerks sehen die Notwendigkeit der ganzheitlichen Förderung innovativer Diagnose- und Behandlungsoptionen in der Nuklearmedizin in vier Handlungsfeldern: Forschung & Entwicklung, Zulassung, Erstattung und Regelversorgung.

Im Folgenden werden die bestehenden Herausforderungen, die sich daraus ergebenden Konsequenzen für den Patientenzugang, sowie Lösungsansätze zur Förderung der Entwicklung und flächendeckenden Anwendung von nuklearmedizinischen Behandlungsoptionen in der onkologischen Versorgung dargestellt.



1. Nuklearmedizinische Forschung in Deutschland

Herausforderung:

Deutsche Zentren in klinischen Studien unterrepräsentiert – Generierung klinischer Evidenz und Zugang für Patientinnen und Patienten zu Innovation erschwert

In Deutschland ist eine hohe nuklearmedizinische Expertise vorhanden und viele nuklearmedizinische (onkologische) Diagnostik- und Therapieansätze wie z.B. die PSMA PET-Bildgebung und die PSMA-Radioligandentherapie wurden in Deutschland zuerst angewendet. Ein Grund dafür sind die durch § 13 Abs. 2b AMG gegebenen ärztlichen Möglichkeiten zur zulassungs- und erlaubnisfreien Herstellung von Radiopharmaka.

An kontrollierten Studien mit Radiopharmaka im Rahmen der zulassungsrelevanten klinischen Entwicklung konnten deutsche Zentren bisher jedoch kaum teilnehmen [7]. Gründe hierfür sind unter anderem langdauernde Verfahren für die Zulassung klinischer Prüfungen durch Gesundheits- und Strahlenschutzbehörden, welche in Deutschland nicht nur vollständig separat, sondern außerdem sequenziell verlaufen, sowie eine mangelnde Harmonisierung zwischen Strahlenschutz- und Arzneimittelaufsicht für klinische Prüfungen. Die neue EU-Verordnung für klinische Prüfungen (Clinical Trials Regulation), welche zum 31. Januar 2022 in Kraft trat, wird die Möglichkeit für deutsche Zentren zur Teilnahme an klinischen Studien voraussichtlich nicht erleichtern.

Die Basis für die Zulassung von radioaktiven Arzneimitteln sind in der Regel klinische Phase I-III-Prüfungen, die meist multizentrisch und international durchgeführt werden und in Deutschland der Aufsicht des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) sowie des Bundesamts für Strahlenschutz (BfS) unterliegen. Der § 77 Abs. 2 AMG definiert, für welche Arzneimittelgruppen das PEI zuständig ist, u.a. für Sera und Impfstoffe. Arzneimittel, die nicht explizit in § 77 Abs. 2 AMG genannt sind, fallen unter die Zuständigkeit des BfArM. Die Möglichkeit zur Teilnahme von deutschen Zentren an diesen klinischen Prüfungen ist essenziell, um die Forschungskraft der Zentren zu stärken, Daten für den deutschen Versorgungskontext zu generieren und Patientinnen und Patienten in Deutschland den Zugang zu neuen innovativen (Studien-)Therapien zu ermöglichen.

Die europarechtlich grundsätzlich einheitlichen Rahmenbedingungen/Empfehlungen zum Strahlenschutz werden in Deutschland seitens des BfS im europäischen Vergleich konservativ ausgelegt. Die Prüfung erfolgt sequenziell, d.h. das Verfahren beim BfS startet erst wenn ein Ethikvotum vorliegt, welches wiederum parallel zur Prüfung durch die Arzneimittelbehörden erfolgt. Zurzeit noch restriktive Strahlenschutzauflagen² und lange Bearbeitungszeiten der

² In allen Patientinnen und Patienten muss die Strahlendosis für lebenswichtige Organe überwacht werden. Die Grenzwerte dafür basieren auf Erfahrungen mit externer Strahlung in der Arbeitswelt, wo ein langfristiges Risiko bei Funktionseinschränkung in 5% der Betroffenen nach 5 Jahren etabliert ist. In klinischen Studien wird die Organfunktion engmaschig überwacht, es besteht



Prüfprozeduren erschweren die Planung und verzögern die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Radiopharmaka in Deutschland. Gleichzeitig ermöglichen sowohl die Regelungen der Richtlinie 2001/83/EG als auch des AMG in den Fällen, in denen kein zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung zur Verfügung steht, die Herstellung und Verwendung nicht zugelassener Radiopharmaka.

Im Jahr 2011 wurde mit der Einführung des AMNOG³-Prozesses im Erstattungssystem der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bewusst eine Anreizsituation zur Generierung hochwertiger Evidenz aus Zulassungsstudien geschaffen. In diesem Rahmen werden regelmäßig Daten gefordert, die für den deutschen Versorgungskontext repräsentativ sind. In der aktuellen Konstellation, die in Deutschland eine Teilnahme von Patientinnen und Patienten an klinischen Studien erschwert, wird die Forderung nach einer hochwertigen Evidenzgenerierung konterkariert. Ohne eine Abstimmung der Anforderungen und Prozesse zwischen dem BfArM oder PEI und dem BfS werden Studienzentren in Deutschland bei internationalen Studien mit Radiopharmaka benachteiligt und der Ausbau von Forschungsnetzwerken erschwert.

Beispiel: Im Rahmen der NeoRay-Studie (NCT03872778), einer international angelegten Studie, wurde das eingereichte Studienprotokoll seitens des federführenden BfArM bestätigt. Nachfolgend stellte das BfS Anforderungen, die dem genehmigten Studienprotokoll widersprachen. Dies führte zu massiven Verzögerungen bzw. dem Pausieren der Studie in Deutschland.

Die Internationale Kommission für Strahlungseinheiten und Messungen⁴ (ICRU) empfiehlt in ihrem aktuellen Report eine Nachjustierung der operationellen Größen in der Überwachung der externen Strahlenbelastung [8]. Diese Empfehlungen werden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) adaptiert und zu weitläufigen Änderungen in der Strahlenschutzgesetzgebung der europäischen Mitgliedsländer führen. Die Änderungen traten zum Januar 2022 in Kraft (EU Clinical Trials Regulation) und haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Begutachtung von klinischen Prüfungen durch die Ethikkommission, was nationale Änderungen von Studienprotokollen weiter erschweren wird. Sowohl für laufende Studien als auch für neu eingereichte Studienprotokolle ist eine Übergangsfrist vorgesehen.

Die Änderungen werden aller Voraussicht nach zu einem Mehraufwand bei der Strahlenschutzprüfung auf Seiten des BfS führen, da die Prüfungen in der Übergangszeit sowohl nach den alten als auch den neuen Anforderungen durchgeführt werden. Aus diesem Grund kommt der Harmonisierung der Abstimmungsprozesse nach internationalen Standards zwischen dem BfArM und dem BfS eine umso größere Bedeutung zu.

Konsens darüber, dass die biologische Wirkung von Radiopharmaka nicht mit externer Strahlung vergleichbar ist. Zudem leben noch immer nur wenige onkologische Patientinnen und Patienten mit Metastasen nach 5 Jahren.

³ Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz

⁴ International Commission on Radiation Units and Measurements



Folge für die Patientenversorgung:

Arzneimitteltherapie erfolgt außerhalb von Studien und Zulassungen

Ein weiteres Beispiel: In den randomisierten Teil der Phase III Vision Studie [9] konnte aufgrund verschiedener regulatorischer Hindernisse kein Patient in Deutschland eingeschlossen werden.

Als zentrale Probleme stellten sich hier insbesondere die benötigte Zeit der mangelhaft abgestimmten Studienzulassungsverfahren von Ethik-Kommission, BfS und BfArM sowie die restriktive Auslegung der Strahlenschutznormen heraus. Dies zog lokale Protokolländerungen für deutsche Zentren nach sich. In welchem Maß sich die Änderungen der Strahlenschutznormen ab 2022 auf die Studienzulassungsverfahren auswirken werden, lässt sich derzeit noch nicht vorhersehen.

In Deutschland wird seit Jahren die PSMA-zielgerichtete Radioligandentherapie in der Versorgung von Prostatakarzinom-Patienten ohne entsprechende Arzneimittelzulassung zu deren Nutzen eingesetzt. Im Jahr 2018 wurden ca. 3.000 Dosen des verwendeten Wirkstoffs unter der Ausnahmeregelung des § 13 Abs. 2b AMG erlaubnisfrei hergestellt und Patienten verabreicht. Dies erfolgt jedoch nicht im Rahmen klinischer Prüfungen und wird auch nicht im weiteren Sinne (z.B. Register) zur Evidenzgenerierung in Deutschland erfasst.

Politische Handlungsempfehlung:

Optimierung des Studienzulassungsverfahrens für Radiopharmazeutika

Ziel: Die Teilhabe von deutschen Patientinnen und Patienten und Zentren an klinischen Prüfungen zur Entwicklung von Radiopharmazeutika (Phase I bis III) ist - unter Wahrung sachgerechter Vorgaben des Strahlenschutzes - sichergestellt.

Forderungen:

- Anpassung der Strahlenschutzauflagen an die Besonderheiten von Radiopharmazeutika und den Kontext klinischer Studien.
- Einführung einer zeitlich und inhaltlich koordinierten Bewertung des Studienvorhabens seitens Ethikkommission, BfS, BfArM und PEI unter Anerkennung europäischer Rahmenbedingungen (Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln).



2. Regulatorische Rahmenbedingungen in der Zulassung von Radiopharmaka

Herausforderung:

Unzureichende Rahmenbedingungen für die Zulassung von Radiopharmaka

Arzneimittel werden größtenteils zentral durch die Europäische Kommission zugelassen. Die Antragsteller erhalten somit die Möglichkeit, die Zulassung für das jeweilige Arzneimittel mit Wirkung für alle EU/EEA-Mitgliedsstaaten zu erhalten. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA nimmt die wissenschaftliche Bewertung der Antragsunterlagen vor und spricht nach erfolgreicher Bewertung eine Zulassungsempfehlung aus, die die Grundlage für die Zulassung durch die Europäische Kommission ist.

Der Einsatz von Radiopharmaka in der Patientenversorgung wurde auf europäischer Ebene erstmals im Jahr 1989 gesetzlich geregelt [10]. Dabei wurde im Wesentlichen die damalige Versorgungsrealität reflektiert, da zu dieser Zeit Radiopharmaka hauptsächlich für diagnostische Zwecke genutzt wurden. Obgleich sich die Nuklearmedizin in den letzten 30 Jahren rasant von einer zunächst im Wesentlichen diagnostischen hin zu einer ebenfalls in großem Umfang therapierenden Fachdisziplin weiterentwickelt hat, sind die gesetzlichen Rahmenbedingungen weder auf europäischer noch auf deutscher Ebene im erforderlichen Maße angepasst worden. Daneben werden Radiopharmaka immer zielgerichteter, was sich ebenfalls nicht regulatorisch in den Leitlinien widerspiegelt.

So sind auch regulatorische Leitlinien (Leitlinien für behördliches zulassungsrelevantes Handeln) nicht auf therapeutische Radiopharmaka und ihre besonderen Wirkmechanismen ausgerichtet. Die EMA-Leitlinie zur klinischen Prüfung von Diagnostika⁵, die auch für radiopharmazeutische Diagnostika Bestand hat, wurde zuletzt im Jahr 2009 aktualisiert und spiegelt nicht den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse wider [11]. Während es also (veraltete) Leitlinien für diagnostische Radiopharmaka gibt, existiert weiterhin keine EMA-Leitlinie zur klinischen Anwendung von therapeutischen Radiopharmaka. Zulassungsinhaber sehen sich darüber hinaus mit weiteren Herausforderungen konfrontiert, wenn technische Anpassungen nach Zulassung erforderlich sind, da die derzeitige Variation Guideline nicht über Radiopharmaka-spezifische Vorgaben verfügt.

Zudem wird fachliche Expertise bisher im Zulassungsprozess unzureichend einbezogen. Es gibt weder eine standardisierte Form der Stellungnahme und Anhörung von Studienleitern noch von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Diese Tatsache führt häufig zu massiven Verzögerungen in den Zulassungsverfahren, da die Zulassungsbehörden allein auf Basis der Aktenlage versuchen zu entscheiden und langwierige Nachforderungsprozesse anstoßen müssen, um an Informationen zu kommen, die ohne Verzögerung und unbürokratisch

⁵ Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents



im Rahmen eines Anhörungsprozesses bereitgestellt werden könnten. Das BfArM entsendet zwei Vertreter in das CHMP und könnte daher direkt Einfluss auf die Prozesse in der Arzneimittelbewertung nehmen.

Folge für die Patientenversorgung:

Zu wenig zugelassene Behandlungs- und Diagnoseoptionen

Die fehlenden sachgerechten Rahmenbedingungen für Radiopharmaka bedingen Unklarheiten bei der Einreichung des Zulassungsantrags, generieren Rückfragen und führen oftmals zu Zeitverlust, bis das Arzneimittel den Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht.

Vielfach hat dies bereits zur regelhaften Erstattung von zulassungs- und erlaubnisfrei hergestellten Radiopharmaka durch die Kostenträger geführt [12]. Dies setzt einen ökonomischen Fehlanreiz für die Krankenkassen und ist geeignet, die zulassungsfreie Versorgungssituation ohne Herstellerlaubnis zu manifestieren, auch wenn in der entsprechenden Indikation mittlerweile zugelassene Alternativen verfügbar sind. Die erlaubnisfrei hergestellten Radiopharmaka unterliegen nicht dem Grad an Standardisierung eines zugelassenen Arzneimittels oder den Pharmakovigilanzbestimmungen. Beispiele für erlaubnisfrei hergestellte Radiopharmaka sind die Therapie mit Actinium-225-PSMA-Liganden [13] und die Therapie mit Lutetium-177-PSMA-Liganden [14]. Insgesamt stehen den Patientinnen und Patienten momentan verhältnismäßig wenige, zugelassene Therapien zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Sicherheit klinisch geprüft und die in ein Pharmakovigilanzsystem eingebunden sind. Wie in anderen Bereichen der Gesundheitsversorgung sollte es jedoch auch in der Nuklearmedizin das Ziel sein, Patientinnen und Patienten so schnell wie möglich Zugang zu zugelassenen Arzneimitteln zu ermöglichen, da die Zulassung eine wichtige Voraussetzung für die Sicherstellung einer gleichbleibend hohen Qualität ist. Zudem muss für pharmazeutische Hersteller der Aufwand einer Zulassung auch mit der Aussicht verbunden sein, die Fertigarzneimittel auf den Markt bringen zu können. Andernfalls verringert sich möglicherweise die Motivation seitens der Hersteller, weiterhin in Forschung und Entwicklungen sowie in Zulassungsstudien zu investieren.



Politische Handlungsempfehlung:

Definition zeitgemäßer und einheitlicher Zulassungsvorgaben für Radiopharmazeutika

Ziel: Die schnelle und zuverlässige Zulassung diagnostischer und therapeutischer nuklearmedizinischer Radiopharmaka muss gewährleistet werden.

Forderungen:

- Aktualisierung der Zulassungsvorgaben der EMA für diagnostische Radiopharmaka.
- Ergänzung der Zulassungsvorgaben der EMA um Leitlinienempfehlungen für die Zulassung therapeutischer Radiopharmaka.
- Einbeziehung nuklearonkologischer und radiopharmazeutischer Fachexpertise durch die Zulassungsbehörden im Zulassungsverfahren.
- Einsatz des BfArM auf europäischer Ebene für sachgerechte Zulassungsvorgaben für diagnostische und therapeutische Radiopharmaka auf europäischer Ebene.



3. Erstattungsstrukturen von zugelassenen nuklearmedizinischen Arzneimitteln

Herausforderung:

Verzögerte Erstattung für zugelassene nuklearmedizinische Arzneimittel

Die bisher existierende NUB-Lücke (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) [15] stand dem frühzeitigen Einsatz neuer, zugelassener Arzneimittel in der stationären Versorgung entgegen. Damit kam es regelhaft zwischen Zulassung und tatsächlicher Erstattung des Arzneimittels zu einem zeitlichen Versatz von 6 – 18 Monaten. Durch diese Konstellation war der Zugang von Patientinnen und Patienten zu innovativen Arzneimitteln begrenzt oder nur deutlich verzögert möglich. Der Gesetzgeber hat dieses Problem erkannt und mit einer Gesetzesänderung in § 6 Abs. 2 KHEntgG über das GVWG⁶ [16] reagiert. Diese ermöglicht, dass Anfragen zu NUB-Entgelten bereits vor der Zulassung gestellt und Innovationen damit mit Verfügbarkeit des Arzneimittels erstattet werden können. Es ist hierbei erforderlich, dass sowohl der entsprechende NUB-Status für innovative Arzneimittel durch das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) vergeben wird als auch die Verhandlungsbeteiligten diese Entgelte tatsächlich vereinbaren.

Hinzu kommt, dass in Deutschland – in den letzten Jahren – im Rahmen der nuklearmedizinischen, stationären Patientenversorgung in der Onkologie eine breit angewendete Eigenherstellung von Arzneimitteln stattfindet. Diese erlaubnis- und zulassungsfreien Eigenherstellungen sind **in den besonderen Bedarfsfällen, in denen kein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung** steht, für die ärztliche Patientenversorgung **absolut sinnvoll und auch über das AMG abgedeckt**.

Eine zeitnahe Anwendung neuer zugelassener Radiopharmaka in der onkologischen Regelversorgung setzt eine schnelle Sicherstellung der Erstattungsfähigkeit voraus. Jedoch sind derzeit bei Radiopharmaka zum Zeitpunkt der Zulassung des Fertigarzneimittels erlaubnis- und zulassungsfreie Eigenherstellungen bereits häufig im DRG-System abgebildet. Die Folge ist eine Unterdeckung der (i.d.R. verhandelten) Preise für das zugelassene Fertigarzneimittel. Für die Erstattung durch die Krankenkassen werden hier i.d.R. nur die reinen Material- und z.B. nicht die Entwicklungs- oder Personalkosten oder die Kosten für Infrastruktur, Versicherungen etc. berücksichtigt.

Auch bei einer Prüfung von erbrachten Leistungen im Sinne des Qualitätsgebots wird aktuell nicht auf die vorrangig einzusetzenden zugelassenen Radiopharmaka geachtet. Dies stellt eine maßgebliche Hürde für den Einsatz zugelassener Radiopharmaka dar.

⁶ Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz



Selbst wenn sich ein eigenes Entgelt für ein zugelassenes Radiopharmakon etabliert, muss sichergestellt werden, dass das zugelassene Arzneimittel zeitnah mit dem Marktzugang seinen Weg zu den Patientinnen und Patienten in der Versorgung findet. Aufgrund der Therapiepluralität und des Kostenunterschieds ist es für Leistungserbringer erschwert, die Verwendung von zugelassenen Radiopharmaka im Rahmen der Budgetverhandlung zu vereinbaren.

In der ambulanten fachärztlichen Versorgung gibt es nur für wenige diagnostische Radiopharmaka Abrechnungsmöglichkeiten. Neuere radiopharmazeutische Diagnostika, auch so genannte Companion Diagnostics, finden sich im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) nicht wieder. Die ambulante Anwendung neuartiger diagnostischer Radiopharmaka (z.B. das PSMA-PET/CT) wird für ausgewählte Indikationen im Rahmen der Ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) nach § 116b SGB V vergütet.

Folge für die Patientenversorgung:

Verzögerter bzw. veränderter Zugang zu zugelassenen Radiopharmaka

Die Gesetzesänderung zur Schließung der NUB-Lücke ist zu begrüßen. NUB-Entgelte stellen aufgrund ihrer separaten Verhandlungen und ihres extrabudgetären Charakters ein geeignetes Mittel dar, um den Patientenzugang zu neuen Arzneimitteln zeitnah sicherzustellen.

Damit diese Lösung sich in der Praxis bewähren kann, ist es erforderlich, dass alle Parteien diese Chance nutzen und ihren Beitrag leisten, um die erfolgreiche Vereinbarung entsprechender NUB-Entgelte zu erreichen und damit den Patientenzugang zu zugelassenen Arzneimitteln zu gewährleisten. Eine Andersbehandlung von zugelassenen Radiopharmaka bei der Bewertung von Vorschlägen für Vergütungsanpassungen aufgrund der Tatsache, dass Eigenherstellungen bereits angewendet werden, ist kontraproduktiv, weil sie den Patientenzugang zu zugelassenen Optionen stark verzögert bzw. verhindert.

Ein Beispiel: Erst 1,5 Jahre nach der Zulassung konnten Patientinnen und Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) in Deutschland mit dem im Jahr 2017 in dieser Indikation zugelassenen Fertigarzneimittel behandelt werden, da erst dann die Erstattung durch komplexe, zeitaufwändige Diskussionen im Rahmen der jährlichen Krankenhaus-Entgeltverhandlungen für jedes Zentrum einzeln gesichert war.

Das Fertigarzneimittel wurde in den Jahren 2018 und 2019 nach Zulassung mit demselben Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) kodiert wie die Eigenherstellungen. Seitens der Krankenkassen sind Eigenherstellungen mit einem Zusatzentgelt versehen und werden erstattet. Erst im Jahr 2020 wurde die getrennte Kodierung des Fertigarzneimittels über einen separaten OPS ausgewiesen. Dies ermöglichte eine Verhandlung von unterschiedlichen Entgelten und führte zur Vereinbarung von dezidierten Zusatzentgelten für das Fertigarzneimittel. So konnten die Erstattung und der Patientenzugang für einige Krankenhäuser sichergestellt werden. Aber auch Jahre nach der Zulassung des Fertigarzneimittels erweist es sich in der Praxis als schwierig,



eine Verhandlungslösung zu finden, die dem Großteil der Patientinnen und Patienten einen Zugang zum zugelassenen Fertigarzneimittel ermöglicht. Einen Automatismus, nach dem vorrangig das zugelassene Fertigarzneimittel anzuwenden ist, gibt es nicht.

Eine flächendeckende ambulante Versorgung der Patientinnen und Patienten mit zugelassenen diagnostischen Radiopharmaka ist wünschenswert. Daher ist es zu begrüßen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die nuklearmedizinische Diagnostik uro-onkologischer Erkrankungen neue Abrechnungsmöglichkeiten im Rahmen der ASV geschaffen hat. Um Patientinnen und Patienten auch in anderen Indikationen einen geregelten Zugang zu diagnostischen Radiopharmaka zu ermöglichen, bedarf es weiterer ambulanter Vergütungsmöglichkeiten.

Politische Handlungsempfehlung:

Sicherstellung einer differenzierten Erstattung für zugelassene Radiopharmaka

Ziele:

- Die Existenz von Eigenherstellungen ist zukünftig kein Hindernis für zugelassene Radiopharmaka, mit Marktzugang eine angemessene Erstattung zu erhalten und somit den Zugang für Patientinnen und Patienten zu diesen Therapien zu ermöglichen.
- Eine differenzierte und direkte stationäre Erstattungsfähigkeit für Radiopharmaka wird gewährleistet.
- Für diagnostische Radiopharmaka, die für eine radiopharmazeutische Therapie unerlässlich sind, wird zudem die direkte ambulante Erstattung sichergestellt.

Forderungen:

- Eindeutige Differenzierung in der Erstattung zwischen zugelassenen Radiopharmaka und Eigenherstellungen nach § 13 Abs. 2b AMG.
- Vergabe eines NUB-Status 1 für zugelassene Radiopharmaka, wenn die Voraussetzungen erfüllt sind, unabhängig von der Verfügbarkeit von Eigenherstellungen.
- Flächendeckende Vergütung der ambulanten qualitätsgesicherten nuklearmedizinischen Diagnostik auch außerhalb der ASV.
- Mitwirkung aller Beteiligten an der Umsetzung der neuen gesetzlichen Regelung zur Schließung der NUB-Lücke zur Gewährleistung erfolgreicher NUB-Vereinbarungen für zugelassene Fertigarzneimittel.



4. Einsatz in der Regelversorgung

Herausforderung:

Derzeit erfolgt keine flächendeckende evidenzbasierte und qualitätsgesicherte Regelversorgung

Vor dem Hintergrund der im letzten Abschnitt skizzierten Problematik ist es das Ziel, dass die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels Vorrang vor einer individuellen Herstellung im Rahmen des § 13 Abs. 2b AMG hat. Die geltenden Rahmenbedingungen des AMG definieren dementsprechend die Standards für Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit. Diese Prinzipien dienen der Patienten- und Versorgungssicherheit und verringern das Haftungsrisiko für den behandelnden Arzt. Sie sind daher für alle Versorgungsbereiche gleichermaßen anzuwenden.

Der gesetzliche Rahmen für Arzneimittel ist grundsätzlich durch die vollharmonisierte europäische Richtlinie 2001/83/EG bestimmt. Die derzeitige Auslegung des § 13 Abs. 2b AMG sorgt im Verhältnis zu zugelassenen Arzneimitteln für Hersteller, Anwender und Patientinnen und Patienten in der Versorgung für Unsicherheiten. Exekutive Organe wie die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) konkretisieren bereits, dass schon im Rahmen der (Eigen-)Herstellung gem. § 13 Abs. 2b AMG vorrangig zugelassene Arzneimittel zur Anwendung kommen sollen [17; 18]⁷. Wenn der Vorrang für die Anwendung zugelassener Arzneimittel also bereits in der Herstellung gefordert wird, muss dieser Vorrang erst recht bei der unmittelbaren Versorgung von Patientinnen und Patienten gelten und die Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG auch dementsprechend gehandhabt werden.

Bei einer system- und wertungskonformen Auslegung sollte daher die Herstellung nach § 13 Abs. 2b AMG auf das Vorliegen eines „besonderen Bedarfsfalls“ bezogen sein, so wie dies in der Ausnahmenvorschrift Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 angelegt ist. Ein besonderer Bedarfsfall liegt unter anderem vor, wenn kein für die Behandlung zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist (so auch der EuGH, [19]). Eine konsequente Handhabung des § 13 Abs. 2b AMG verringert Unsicherheiten in der Patientenversorgung, ohne ärztliche Freiheiten in der Forschung und Patientenversorgung zu beschneiden.

Auf der politischen Ebene wird bereits heute ein Vorrang von zugelassenen Arzneimitteln in der Patientenversorgung gesehen [20]. Der Einsatz von Eigenherstellungen muss daher auf Situationen beschränkt bleiben, in denen zugelassene Diagnose- und Therapieoptionen ausgeschöpft sind, aus medizinischen Gründen nicht in Frage kommen oder nicht vorhanden sind. Hier ist die Anwendung von Eigenherstellungen unter § 13 Abs. 2b AMG zur Schließung einer Versorgungslücke wichtig, richtig und sinnvoll.

⁷ Siehe „[Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gem. § 13 Abs. 2b AMG](#)“ der ZLG sowie Absatz 4.2 des begleitenden [Aide Memoires](#) [18].



In der nuklearmedizinischen Arzneimittelversorgung kommen jedoch weiterhin nicht-zugelassene Eigenherstellungen zur Anwendung – selbst, wenn ein zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist. Dies wird dadurch gefördert, dass wie in Kapitel 3 beschrieben, bereits regelhafte Erstattungsmechanismen für Eigenherstellungen entstanden sind, die einen finanziellen Fehlanreiz für die Krankenkassen setzen.

Folge für die Patientenversorgung:

Die nachhaltige Patientenversorgung mit zugelassenen Radiopharmaka wird durch einen breiten Einsatz der nicht-zugelassenen Eigenherstellungen konterkariert

Ein Beispiel hierfür bietet die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET). Auch fast vier Jahre nach der Zulassung eines Fertigarzneimittels in dieser Indikation werden in Deutschland von ca. 1.000 stationär behandelten NET-Patienten pro Jahr ca. 80% weiterhin mit erlaubnisfrei hergestellten, nicht-zugelassenen Arzneimitteln aus Eigenherstellungen gem. § 13 Abs. 2b AMG versorgt. Eine mögliche Konsequenz ist das reduzierte Interesse der Industrie neue Radiopharmaka in Deutschland zur Zulassung zu bringen. Dies gefährdet die nachhaltige innovative Versorgung von Krebspatientinnen und -patienten mit Radiopharmaka in Deutschland.



Politische Handlungsempfehlung:

Einsatz zugelassener Arzneimittel in der nuklearmedizinischen Regelversorgung

Ziel:

- In der Patientenversorgung kommen vorrangig zugelassene Arzneimittel zum Einsatz.
- Sofern kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist, oder in besonderen medizinischen Fällen ist die Herstellung gem. § 13 Abs. 2b AMG für die Patientenversorgung Mittel der Wahl.

Forderung:

- Es sollen vorrangig zugelassene Arzneimittel in der Patientenversorgung angewendet werden. Sofern kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar ist, kann eine Versorgung der Patientinnen und Patienten mittels einer Eigenherstellung nach § 13 Abs. 2b AMG erfolgen.
- Bundeseinheitliche Genehmigungspraxis der Medizinischen Dienste, die den Einsatz zugelassener Radiopharmaka fördert und, sofern kein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, die Eigenherstellung nach § 13 Abs. 2b AMG zum Wohle der Patientinnen und Patienten flächendeckend genehmigt.



5. Kompetenznetzwerk

Das **Kompetenznetzwerk nuklearonkologische Patientenversorgung** ist ein strukturoffenes Expertennetzwerk, welches 2021 von der Advanced Accelerator Applications Germany GmbH (seit September 2022 Novartis Radiopharmaceuticals GmbH) initiiert wurde.

Ziel des Netzwerks ist es, im interdisziplinären Austausch mit Ärztinnen und Ärzten, Patientenorganisationen sowie politischen Entscheiderinnen und Entscheidern die nuklearmedizinische Versorgung in der Onkologie von Patientinnen und Patienten in Deutschland zu verbessern.

Im Zentrum der Aktivitäten steht daher der fachübergreifende Dialog, der **durch regelmäßige Netzwerktreffen und gemeinsame Arbeitsergebnisse** gefördert wird. Programmatisch liegt der Schwerpunkt der Netzwerkarbeit dabei auf den folgenden Bereichen:

- Aktualisierung der Rahmenbedingungen im Bereich von **klinischer Forschung** und **Entwicklung** bzw. **evidenzbasierter Zulassung**, um aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zur **Sicherstellung des Patientenzugangs** zu zukunftsweisenden nuklearmedizinischen Versorgungsformen adäquat zu berücksichtigen
- Gewährleistung einer adäquaten nuklearmedizinischen Patientenversorgung durch sachgerechte **Vergütung** und Verordnung der medizinisch notwendigen Maßnahmen unter **Einsatz zugelassener Arzneimittel in der Regelversorgung**

Auch die Förderung des **interdisziplinären medizinisch-wissenschaftlichen Austauschs der Nuklearmedizin und der Onkologie mit angrenzenden Fachbereichen** sowie Unterstützung von Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen gehört zu den Schwerpunkten.

Das Netzwerk verfolgt dabei vorrangig versorgungspolitische Ziele, um die Patientenversorgung in Deutschland zu verbessern.

Zur Zielerreichung erstellen die Netzwerkpartner gemeinschaftlich detaillierte Analysen als Grundlage für begründete Empfehlungen und politische Initiativen. Dabei sind **Transparenz und Unabhängigkeit zentrale Kriterien für die Zusammenarbeit im Netzwerk.**

6. Die Partner

Das **Kompetenznetzwerk nuklearonkologische Patientenversorgung** setzt sich aus Expertinnen und Experten verschiedener Fachrichtungen und Berufsgruppen zusammen. Jeder Partner hat dabei einen individuellen thematischen Zugang. So ist gewährleistet, dass Problemfelder aus jeder Richtung beleuchtet werden: aus Sicht der Patienten, der behandelnden Arztgruppen, Betreuer und weiterer Fachbereiche.

Ihr Engagement erfolgt ehrenamtlich und ohne Vergütung neben der fachbezogenen beruflichen Tätigkeit.



7. Referenzen

[1] Europäische Kommission, Europe's Beating Cancer Plan: A new EU approach to prevention, treatment and care vom 03.02.2021;

URL:

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/non_communicable_diseases/docs/eu_cancer-plan_en.pdf

[2] Eine Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, Die Nationale Dekade gegen Krebs; URL: <https://www.dekade-gegen-krebs.de/>

[3] Koordinierungs- und Kooperationsprogramm vom Bundesministerium für Gesundheit, Nationale Krebsplan;

URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/der-nationale-krebsplan-stellt-sich-vor.html>

[4] Deutsche Krebsgesellschaft, „Zukunft in der Onkologie: Bessere Versorgung für Patienten“, vom 06.03.2017;

URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/presse/pressearchiv-2017/wissen-generierende-onkologische-versorgung.html>

[5] Europäische Kommission, SAMIRA Action Plan: Radiological and nuclear technology in support of Europe's Beating Cancer Plan vom 05.02.2021;

URL:

https://ec.europa.eu/energy/sites/default/files/swd_strategic_agenda_for_medical_ionising_radiation_applications_samira.pdf

[6] Bundesverfassungsgericht, „Nikolausurteil“ - Beschluss vom 06. Dezember 2005 - 1 BvR 347/98;

URL:

https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2005/12/rs20051206_1bvr034798.html

[7] Gemeinsame Erklärung des Ausschusses Medizin des Wissenschaftsrates und der AG Klinische Studien der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung zu Klinischen Studien vom 19.10.2018;

URL:

<https://www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/7301-18.pdf?blob=publicationFile&v=1>

[8] International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU), ICRU Report 95, Operational Quantities for External Radiation Exposure,

URL:

<https://www.icru.org/report/icru-report-95-operational-quantities-for-external-radiation-exposure/>



[9] Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103;

URL: [Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer - PubMed \(nih.gov\)](#)

[10] Europäischer Rat, Richtlinie des Rates, vom 03.05.1989 - 89 /343 /EWG;

URL: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4585c603-7c51-4141-9bfc-12cae53272c9/language-en>

[11] European Medicines Agency, Guideline on Clinical evaluation of diagnostic agents vom 23.07.2009, URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-diagnostic-agents>

[12] Ahmadzadehfar H, Albers P, Bockisch A, Boegemann M, Böhme C, Burchert W, Dietlein M, Drzezga A, Fabry U, Feldmann G, Heidenreich A, Heinzl A, Herrmann K, Heyll A, Höhling C, Kreuzer C, Laufer D, Mengel R, Mottaghy FM, Müller HW, Müller SC, Ost E, Rahbar K, Reifenhäuser W, Schäfers M, Schlenkhoff C, Schmidt M, Schmidt-Wolf I, Wildenhain C, Zimmer B, Essler M. Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie : Konsensus im Rahmen der GKV-finanzierten Versorgung zwischen den Hochschulkliniken in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen und Köln und dem MDK Nordrhein [Lutetium-177-PSMA radioligand therapy : Consensus within the framework of GKV-funded care between the university hospitals in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen, and Cologne and the MDK Nordrhein]. Urologe A. 2018 Jun;57(6):709-713. German;

URL: [Lutetium-177-PSMA radioligand therapy : Consensus within the framework of GKV-funded care between the university hospitals in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen, and Cologne and the MDK Nordrhein\] - PubMed \(nih.gov\)](#)

[13] Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2021: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden vom 02.03.2021; URL: [https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden NUB/Aufstellung der Informationen nach 6 Abs. 2 KHEntgG fuer 2021](https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_2021)

[14] Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, aG-DRG-Version 2021 und Pflegeerlöskatalog 2021 vom 09.11.2020; URL: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2021

[15] Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung, OPG Spezial, Juni 2020: Die NUB-Lücke. Herausgeber, pga (Presseagentur Gesundheit); URL: [OPG Spezial-2020-Die-NUB-Luecke | Presseagentur Gesundheit \(pa-gesundheit.de\)](#)

[16] Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz – GVWG, Beschlussempfehlung des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss), Drucksache des Bundestages 19/30550 vom 09.06.2021; URL: <https://dserver.bundestag.de/btd/19/305/1930550.pdf>



[17] Auslegungshilfe für die Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von sterilen Arzneimitteln, insbesondere Parenteralia, durch Ärzte oder sonst zur Heilkunde befugte Personen gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG), Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG), 03.07.2018;

URL:

<https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=649&token=da199309acfdbfabc73ad406c45c27971fb17cfc#:~:text=2619%20%E2%80%9EPharmazeutische%20Zubereitungen%E2%80%9C.&text=vorrangig%20zugelassene%20Arzneimittel%2C%20die%20unter,bewertet%20wurde n%20angewendet%20werden%20sollen.>

[18] Aide-Mémoire “Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung von radiopharmazeutischen, sterilen Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung durch Ärzte gemäß § 13 Abs. 2b AMG“, Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten;

URL: [index.php \(zlg.de\)](http://index.php(zlg.de))

[19] Europäischer Gerichtshof, Urteil vom 29.3.2012 - C-185/10; URL:

<https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?jsessionid=E8CEF1F60C7B45382A4B6D619708AC9F?text=&docid=121168&pageIndex=0&doclang=de&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=2978248>

[20] Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients, Europarat, 01.06.2016; URL:

<https://statements.eahp.eu/sites/default/files/resources/resource%20statement%203.3-compunding.pdf>