

Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use in Deutschland

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Maria Luise Bauer, M.Sc.

aus Paris, Frankreich

Bonn 2017

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

1. Gutachter: Prof. Dr. Harald G. Schweim

2. Gutachter: Prof. Dr. Rolf Bass

Tag der Promotion: 09. Mai 2018

Erscheinungsjahr: 2019

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von 2011 bis 2017 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Harald G. Schweim am Lehrstuhl für Drug Regulatory Affairs des Pharmazeutischen Instituts der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn angefertigt.

„It always seems impossible, until it is done.“

Nelson Mandela
(1918 – 2013)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Abstract	1
2 Einleitung	3
3 Fragestellung und Methodik	11
3.1 Literaturrecherche	12
3.1.1 Literaturdatenbanken	13
3.2 Recherche relevanter Gerichtsentscheidungen	14
3.3 Expertenbefragung	15
3.3.1 Fehlerbetrachtung	15
4 Rechtliche Grundlagen zur Regulierung des Arzneimittelmarktes	17
4.1 Deutsches Arzneimittelgesetz	17
4.1.1 Das Zulassungsverfahren nach AMG	18
4.2 Kennzeichnung und Packungsbeilage	19
4.3 Europäische Zulassungsverfahren	20
4.3.1 Zentralisiertes Zulassungsverfahren	20
4.3.2 Dezentralisiertes Zulassungsverfahren und Mutual Recognition	21
4.4 Pharmakovigilanz	22
5 Haftung	23
5.1 Haftung des pharmazeutischen Unternehmers	23
5.1.1 Bestimmungsgemäßer Gebrauch	24
5.2 Haftung des verschreibenden Arztes	27
5.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Off-Label-Use	29
6 Kostenübernahme durch die GKV	33
7 Expertengruppe Off-Label	37

8 Lösungsansätze anderer europäischer Länder.....	43
8.1 Großbritannien.....	43
8.1.1 Übersicht über das britische Gesundheitssystem.....	43
8.1.2 Off-Label-Use in Großbritannien.....	44
8.2 Frankreich.....	49
8.2.1 Übersicht über das französische Gesundheitssystem.....	49
8.2.2 Off-Label-Use in Frankreich.....	50
9 Off-Label-Use Definitionen	57
9.1 Abgrenzung zum Unlicensed und Compassionate Use	59
9.2 Abgrenzung zu Doping und Missbrauch.....	60
9.3 Ausgewählte Definitionen des Begriffs Off-Label-Use.....	60
10 Kinderarzneimittel	65
10.1 Häufigkeit von Off-Label-Use bei Kindern	68
10.2 Paediatric Regulation - Regulation (EC) 1901/2006.....	71
10.2.1 Paediatric Investigation Plan	71
10.2.2 Paediatric Committee	73
10.2.3 Finanzielle Anreize und Belohnungen	73
10.2.4 Paediatric Use Marketing Authorization	73
10.3 Regelungen zu Kinderarzneimitteln in den USA	74
10.3.1 1994 Final Rule	74
10.3.2 1997 FDA Modernization Act und 1998 Final Pedatric Rule	75
10.3.3 Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) und Pediatric Research Equity Act (PREA).....	76
10.4 Vergleich EU vs. USA.....	77
11 Off-Label-Marketing.....	79
12 Expertenbefragung.....	83
12.1 Aufbau des Fragebogens	84
12.2 Ergebnisse der Expertenbefragung.....	86

12.2.1	Definition des Begriffs „Off-Label-Use“	86
12.2.2	Probleme durch die Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use	89
12.2.3	Lösungsansatz: Leitlinie nach dem Modell der britischen NHS- Guideline	91
12.2.4	Haftung im Schadensfall	93
12.2.5	Off-Label Marketing	95
13	Diskussion	97
13.1	Praktische Anwendbarkeit verschiedener Definitionen für „Off-Label-Use“ 97	
13.2	Mögliche Maßnahmen durch Behörden und pharmazeutische Industrie	99
13.3	Anwendungshinweise für den Umgang mit Off-Label-Use.....	100
13.4	Informationsaustausch im Rahmen des HWG	100
14	Lösungsansätze	103
14.1	Temporäre off-label Zulassung	103
14.2	Leitlinie zur Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use	104
14.3	Verbesserungsvorschläge für die Förderung der Entwicklung kindsgerechter Arzneimittel	105
15	Zusammenfassung und Ausblick	107
Anhang	112
15.1	Anhang 1: Fragebogen Expertenbefragung	115
15.2	Anhang 2: Anschreiben Experten.....	123
15.3	Anhang 3: Tabellenverzeichnis	125
15.4	Anhang 4: Abbildungsverzeichnis	125
16	Literaturverzeichnis	127

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AFSAPPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATU	Autorisations Temporaires d'Utilisation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGH	Bundesgerichtshof
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BNF	British National Formulary
BPCA	Best Pharmaceuticals for Children Act
BSG	Bundessozialgericht
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
d.h.	das heißt
DRG	Diagnosis Related Groups
EC	European Commission
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU	Europäische Union
ff	folgenden
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggü.	gegenüber
GewO	Gewerbeordnung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMC	General Medical Council

Abkürzungsverzeichnis

GP	General Practitioner
HWG	Heilmittelwerbegesetz
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i.V.m.	in Verbindung mit
KIGSS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
INCA	Institut National Du Cancer
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherungen
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Heading
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
Mio.	Millionen
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLM	National Library of Medicine
OLU	Off-Label Use
OTC	Over the Counter
PDCO	Pediatric Committee
PKV	Private Krankenversicherung
PIP	Pediatric Investigation Plan
PRIS	Propofol-Infusionssyndrom
PSUR	Periodic Safety Update Report
PREA	Pediatric Research Equity Act
PUMA	Pediatric Use Marketing Authorisation
RKI	Robert Koch Institut
RTU	Recommandations Temporaires d'Utilisation
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UK	United Kingdom
USA	United States of America

usw.	und so weiter
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPC	Supplementary Protection Certificate
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Abkürzungsverzeichnis

1 Abstract

Unter einem Off-Label-Use wird die Anwendung von Fertigarzneimitteln verstanden, die entsprechend dem Arzneimittelgesetz in Verkehr gebracht wurden, aber außerhalb des in der nationalen oder (de)zentralen Zulassung definierten Bereichs angewandt werden. Ein Off-Label-Use ist, realistisch gesehen, aus dem ärztlichen Alltag nicht wegzudenken. In dieser Arbeit soll verdeutlicht werden, dass es bei der Problematik des Off-Label-Use mehrere ungelöste Problematiken gibt:

Zum einen werden in den Leitlinien der Fachgesellschaften in nicht unerheblichem Maß Arzneimittel zur Anwendung außerhalb der Zulassung empfohlen. Bei verschreibenden Ärzten gibt es große Unsicherheiten insbesondere bezüglich Haftung und Angst vor Regressen, da eine offizielle Leitlinie, wie mit einem Off-Label-Use im ärztlichen Alltag umgegangen werden soll, in Deutschland fehlt. Zum anderen bestehen oftmals Unsicherheiten darüber, welche medizinische Anwendung unter die Bezeichnung „Off-Label-Use“ fällt, weshalb diese zuweilen nicht richtig ein- und zugeordnet werden kann. Die Mehrdeutigkeit des Begriffs kann zu einer falschen Beratung und infolgedessen auch zu ungültigen Einverständniserklärungen der Patienten führen, was schließlich auch haftungsrechtliche Probleme und Retaxationen nach sich zieht.

In dieser Arbeit werden als Lösungsansätze für diese Problemstellung verschiedene Vorgehensweisen verglichen und die Vor- und Nachteile der jeweiligen Vorgehensweisen erörtert.

Es ist deutlich geworden, dass verschiedene Maßnahmen notwendig sind, um den Umgang mit Off-Label-Use sicherer zu gestalten:

1. In Deutschland ist eine offizielle Leitlinie zum Umgang mit Off-Label-Use vonnöten, die eine Hilfe für medizinisches Fachpersonal darstellt. Ein essentieller Bestandteil einer solchen Leitlinie muss eine klare Begriffsbestimmung sein, die aus Expertensicht vergleichsweise weit gefasst sein sollte.

2. In Ergänzung zu der bereits vorhandenen „Expertengruppe Off-Label“ sollte auch eine „temporäre off-label Zulassung“ in Erwägung gezogen werden. Dadurch könnten eine große Menge an Informationen und Daten zu einer möglichen neuen Indikation gesammelt werden. Dies würde im Anschluss auch eine mögliche Zulassungserweiterung erleichtern und die Arzneimittelanwendung für die Patienten sicherer machen.
3. Es wäre sinnvoll, eine Anpassung der Belohnungen, die dem Zulassungsinhaber seitens der EU bei Durchführung von Studien an Kindern gewährt werden, zu überarbeiten. Die vorgesehene Verlängerung der Marktexklusivität und die damit verlängerte Monopolstellung, die durch den BPCA in den USA ermöglicht wird, scheint ein effektives Mittel zu sein, die Zulassungsinhaber dazu zu bewegen, vermehrt Studien an Kindern durchzuführen.
4. Eine Änderung der Regelungen, wie sie im Heilmittelwerbegesetz derzeit getroffen wurden, sind zur Sicherheit von Patienten nicht zu empfehlen. Der Nutzen von zusätzlichen Informationen zu möglichen, nicht zugelassenen Anwendungsgebieten eines Arzneimittels überwiegt das Risiko für Patienten und Ärzte in diesem Fall nicht.

Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, die praktische Anwendbarkeit der Lösungsansätze und Begriffsbestimmungen zu testen. Darüber hinaus wären Maßnahmen zu einer internationalen Vereinheitlichung sowohl bei der Definition des Begriffs, als auch bei der Schaffung einer Leitlinie bzw. der Einführung von „temporären Zulassungen“, zu erörtern und in die Wege zu leiten.

Die Erweiterung des bestehenden regulatorischen Systems im Sinne der vorgeschlagenen Lösungsansätze würde die Unsicherheiten der verschreibenden Ärzte deutlich verringern und gleichzeitig auch eine bedeutende Erhöhung der Patientensicherheit mit sich bringen.

2 Einleitung

Die Begriffe „Off-Label-“, „Unlicensed-“ und „Compassionate-Use“ werden in Fachkreisen sehr heterogen verwendet. Einen Rechtsbegriff für „Off-Label-Use“ gibt es in Deutschland bisher nicht. Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) definiert den Off-Label-Use als

„Use for indication, dosage form, dose regimen, population or other use parameter not mentioned in the approved labelling. (Gebrauch für einen beabsichtigten Zweck, der von den beantragten informativen Texten abweicht.)“^{1,2}

Unter einem Off-Label-Use wird also die Anwendung von Fertigarzneimitteln verstanden, die entsprechend dem Arzneimittelgesetz in Verkehr gebracht wurden, aber außerhalb des in der nationalen oder (de)zentralen Zulassung definierten Bereichs angewandt werden. Die Zulassung eines Arzneimittels legt unter anderem seine Indikation, Dosierung, den Applikationsweg und die jeweiligen Patientenmerkmale fest. Ein Off-Label-Use ist somit beispielsweise die Anwendung von Bevacizumab bei der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration, welches in Deutschland zur Behandlung des metastasierenden Kolon- oder Rektumkarzinoms zugelassen ist.^{3,4}

Oftmals gibt es für die off-label behandelte Erkrankung keine zugelassenen und wirksamen Medikamente, der Patient spricht nicht (ausreichend) auf vorhandene therapeutische Alternativen an oder der Patient verträgt zugelassene Medikamente nicht. Bei der Zulassung eines Arzneimittels, beziehungsweise bei der Erweiterung der Zulassung um beispielsweise eine weitere Indikation oder ein Patientenkollektiv, sind in der Regel weitere klinische Studien zur

¹ Vfa-Positionspapier. Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen [Internet]. 2017;1–10 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.vfa.de/download/pos-off-label-use.pdf>

² FDA. FDA Modernization Act [Internet]; 1997 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDAMA/FullTextofFDAMALaw/UCM089145.pdf>

³ Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011;364(20):1897–908.

⁴ Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Leigemann M, Loke YK. A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard. PLoS One. 2012;7(8).

Einleitung

Wirksamkeit notwendig, die mit erheblichen Kosten für den pharmazeutischen Unternehmer verbunden sind. Daher wird in vielen Fällen das Hauptaugenmerk auf derjenigen Indikation liegen, die dem Unternehmer am gewinnbringendsten erscheint. Alle Indikationen, Dosierungen und Patientenmerkmale, die nicht in der Zulassung beinhaltet und vorgesehen sind, können schließlich zu einem Off-Label-Use führen.

Verdeutlicht wird die Problematik Off-Label-Use unter anderem durch eine Studie aus dem Jahr 2015, die sich mit der Sicherheit und Effektivität des bei Jugendlichen off-label angewandten Antidepressivums Paroxetin beschäftigt.⁵

„Die ursprüngliche „Studie 329“ wurde von SmithKline Beecham (mittlerweile GlaxoSmithKline) in Auftrag gegeben und zwischen 1994 und 1998 in 12 nordamerikanischen psychiatrischen Kliniken durchgeführt. 275 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren in einer mindestens acht Wochen langen schwerdepressiven Phase erhielten entweder Imipramin, Paroxetin oder Placebo. Obwohl sich die Ansprechrate in den drei Gruppen nicht signifikant unterschied, folgerten die Autoren, dass Paroxetin „allgemein effektiv und sicher zur Anwendung bei schweren Depressionen bei Jugendlichen“ ist. Diese Ergebnisse benutzte SmithKline Beecham daraufhin, um den Off-label-Use von Paroxetin bei Jugendlichen zu fördern. Die Studie wurde von vielen Fachleuten angezweifelt, besonders nachdem sich herausstellte, dass ein Ghostwriter einer PR-Firma für die Überarbeitung der Publikation beauftragt worden war.“⁶

Die erneute Analyse der vollständigen Studiendaten zeigte, dass es keinen klinisch signifikanten Unterschied in der Effektivität von Paroxetin gegenüber Placebo gibt, während die Zahl der Fälle von suizidalem oder selbstverletzendem Verhalten gestiegen war. GlaxoSmithKline einigte sich bei einem gerichtlichen Vergleich im Jahr 2014 auf die Zahlung von 2,5 Milliarden US Dollar, unter anderem wegen des illegalen Promotens der Anwendung von Paroxetin bei

⁵ Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. BMJ. 2015;351.

⁶ Katzemich S. Paroxetin doch nicht besser als Placebo. Dtsch Apoth Ztg. 2015;(40):28–9.

Kindern und Jugendlichen.⁷ Diese Zahlen verdeutlichen die Bedeutsamkeit evidenzbasierter Medizin und ebenso die Notwendigkeit von kontrollierter Werbung für die Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung.

Ein weiteres Beispiel ist die Einzelperson-orientierte Therapie in der Onkologie, wenn der Tumor eine von der Zulassung abweichende Identität hat oder sich in einem anderen Stadium befindet, als in der Zulassung beschrieben wurde. Würde bei der Zulassung die allgemeine Indikation „maligne Neoplasie“ für Antitumorpräparate festgelegt werden, wäre die Versorgung eines viel größeren Patientenkollektivs möglich. Aufgrund der derzeitigen regulatorischen Lage bezieht sich die Zulassung aber auf Tumoridentitäten und -stadien, bei denen in klinischen Studien spezifisch die Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte.

Auch bei der Behandlung von Infektionskrankheiten kommt es häufig zu einem Off-Label-Use, wenn ein Antiinfektivum nur für eine bestimmte Erregerklasse zugelassen ist, jedoch für die Behandlung von Infektionen mit anderen Erregern verschrieben wird. Eine Studie aus dem Jahr 2016 zu der Häufigkeit von off-label angewandten Antibiotika in einem Krankenhaus und deren Auswirkung auf die Entstehung von Antibiotika-Resistenzen, zeigte, dass 47.5% der Antibiotika off-label angewandt wurden.⁸

Besondere Patientenmerkmale, insbesondere in der Pädiatrie und Gynäkologie, sind oftmals explizit als Kontraindikationen in Packungsbeilagen aufgeführt. Wie bedenklich der Off-Label-Use für die Sicherheit der Patienten sein kann, verdeutlicht eine Studie aus dem Jahr 2006, die zeigt, dass 73% aller off-label-Verschreibungen wenig oder keine wissenschaftliche Grundlage haben.⁹ Dass Off-Label-Use immer mehr zunimmt, lässt sich auch am Beispiel des Antiepileptikums Tiagabin zeigen: In den Jahren 1998 - 2004 hat der Off-Label-Use von Tiagabin in den USA von 20% auf 94% zugenommen.¹⁰

⁷ Thomas K, Schmidt MS. Glaxo Agrees to Pay \$ 3 Billion in Fraud Settlement. New York Times. 2012 Jul 2;10–3.

⁸ Davido B, Bouchand F, Calin R, Makhouloufi S, Lagrange A, Senard O, Perrone C, Maryvonne Villart J, Salomon A. High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: a prospective study in a tertiary hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(6):490–4.

⁹ Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021–6.

¹⁰ Flowers CM, Racoosin J, Kortepeter C. Seizure Activity and Off-Label Use of Tiagabine. *N Engl J Med*. 2006;354(7):773–4.

Ein weiteres Beispiel für eine Indikation, bei der es kaum randomisierte klinische Studien gibt und dadurch die Häufigkeit des Off-Label-Use besonders hoch ist, ist die Schlaflosigkeit bei Kindern. Besonders Schlaflosigkeit im Zusammenhang mit ADHS wird bei Kindern häufig off-label mit dem α 2-Adrenozeptor-Agonist Clonidin behandelt.¹¹ Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 1996 ergab, dass 85% der untersuchten Fälle ADHS-assoziierter Schlafstörungen durch die Behandlung mit Clonidin eine signifikante Verbesserung zeigten.¹² Dennoch ergab eine Studie aus dem Jahr 2013, dass in Großbritannien lediglich 13% der befragten Kinder- und Jugendpsychologen und Kinderärzten im ersten Jahr der Behandlung Clonidin verschreiben. Jedoch gaben 92% aller Befragten an, dass sie eine Leitlinie zur Anwendung von Clonidin bei Krankheitsbildern wie Ticks oder Schlafstörungen als sehr hilfreich empfinden würden.¹¹

In den Leitlinien der Fachgesellschaften werden trotz fehlender wissenschaftlicher Erkenntnisse in nicht unerheblichem Maß Arzneimittel zur Anwendung außerhalb der Zulassung empfohlen. Besonders in der Onkologie gelten Medikamente, lange bevor sie die offizielle Zulassung für die jeweilige neue Indikation erhalten, als "Therapiestandard". Der Off-Label-Use ist in den Leitlinien zur Arzneimitteltherapie bei Kindern wegen des Mangels an pädiatrischen Medikamenten zur Regel geworden. Bei dem medizinischen Fachpersonal bestehen jedoch oftmals Unsicherheiten darüber, welche Arzneimittelanwendung unter die Bezeichnung „Off-Label-Use“ fällt und können diese deswegen zuweilen nicht richtig ein- und zuordnen. Die Mehrdeutigkeit des Begriffs führt zu einer falschen Beratung und infolgedessen auch zu ungültigen Einverständniserklärungen der Patienten, was schließlich auch zu haftungsrechtlichen Problemen und Retaxationen führen kann. Im Vergleich zu den biomedizinischen Fächern wird dem Gesundheitsrecht im Medizin- und Pharmaziestudium wenig Beachtung geschenkt. Entsprechend unsicher sind die Ärzte und Apotheker im Umgang mit rechtlichen Fragen in ihrer beruflichen Praxis. Dies gilt auch für die Frage nach der Zulässigkeit des Off-label-Use – ob dieser grundsätzlich erlaubt ist, ob es sich um ein Recht des Arztes handelt und

¹¹ MacLeod RL, Keen D V. Innovations in Practice: "Off-label" clonidine: UK Paediatric and Child and Adolescent Psychiatry prescribing practice for sleep problems. *Child Adolesc Ment Health*. 2013;19(2):147-50.

¹² Prince J, Willens T, Biederman J, Spencer T, Wozniak J. Clonidine for Sleep Disturbances Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Chart Review of 62 Cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(5):599–605.

ob es sich sogar um eine Pflicht des Arztes und somit einen Anspruch des Patienten handelt.

Eine britische Studie aus dem Jahr 2004 verdeutlicht die Relevanz einer umfassenden Aufklärung zu Off-Label-Use insbesondere auch bei praktizierenden Ärzten: Von den 200 befragten Ärzten waren sich mehr als die Hälfte (53%) nicht bewusst, dass Off-Label-Use alltäglich in der Allgemeinmedizin vorkommt. Auch waren nur 73% nach eigenen Angaben mit dem Begriff Off-Label-Use vertraut.¹³ Vergleichbare Daten ergab eine italienische Studie aus dem Jahr 2013. Eine anonyme Befragung von Kinderärzten ergab, dass 74% der befragten keine ausreichende Kenntnis zur Praxis des Off-Label-Use haben und 88% sich nicht angemessen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis der off-label Anwendung von Arzneimitteln informiert fühlen.¹⁴ Eine Befragung von Neurologen und Psychiatern in Kanada ergab wiederum, dass die meisten Befragten der Meinung waren, dass Off-Label-Use keinen großen Einfluss auf ihre ärztliche Tätigkeit habe, da die jeweils zugelassenen Indikationen eines Arzneimittel hauptsächlich eine firmenpolitische Entscheidung seien, die wenig mit wissenschaftlichen Erkenntnissen zu tun hätten. Die befragten Ärzte gaben an, als Hauptinformationsquelle zu möglichen Off-label-Anwendungen von Arzneimitteln Kollegen oder Fachkonferenzen zu nutzen und sich dabei nicht immer nur auf wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zu verlassen.¹⁵

Da es keine einheitliche Definition des Begriffs gibt, ist ein Vergleich der jeweiligen Lösungsansätze in verschiedenen Ländern stark erschwert. Ein systematischer Review zum Off-Label-Use und Unlicensed-Use bei stationär behandelten Kindern identifizierte das Fehlen einer einheitlichen Definition bei den verschiedenen Studien zum Thema Off-Label-Use und Unlicensed-Use als schwerwiegendste Einschränkung beim direkten Vergleich der verschiedenen Studien aus verschiedenen Ländern. Die Autoren des Reviews stellen auch nochmals die Notwendigkeit einer einheitlichen Definition von Off-Label-Use fest. Nur durch die Verwendung einer einheitlichen und korrekten Terminologie, kann

¹³ Ekins-Daukes S, Helms PJ, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005;60(2):145–9.

¹⁴ Saullo F, Saullo E, Caloiero M. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(5):51.

¹⁵ Fukada C, Kohler JC, Boon H, Austin Z, Krahn M. Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists. *Can Pharm J.* 2012;145(6):280–4.

eine international harmonisierte Herangehensweise an die Problematik, die sich insbesondere für pädiatrische Patienten ergibt, erarbeitet werden.¹⁶ In der Europäischen Union wurde, um die Entwicklung und Verfügbarkeit sicherer Kinderarzneimittel zu erleichtern, die sogenannte „Paediatric Regulation“, Regulation (EC) No 1901/2006 und Regulation (EC) No 1902/2006, eingeführt. In den USA wurden mit der Einführung der „1994 Final Rule“ pharmazeutische Unternehmen dazu aufgefordert, verfügbare Daten zur Anwendung des Arzneimittels bei Kindern zu recherchieren und gegebenenfalls zusätzliche Informationen im „Labelling“ zu ergänzen. Auf die spezielle Problematik der Arzneimittelversorgung von Kindern und die unterschiedlichen Herangehensweisen in der EU und den USA an den Off-Label-Use bei pädiatrischen Patienten wird im Kapitel 10 dieser Arbeit näher eingegangen.

Sehr treffend beschreiben Hart und Mühlbauer die Problematik des Off-Label-Use:

„Der Off-Label-Use (OLU) bezeichnet einen rechtlichen Querschnittsgegenstand. Er betrifft das Arzneimittel-, das Sozial-, das Haftungs- und das Berufsrecht. Arzneimittelrechtlich ist die Zulassung Voraussetzung für die Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels (AM); jenseits der Zulassung gibt es keine Verkehrsfähigkeit des AM. Berufs- und haftungsrechtlich dagegen darf das AM auch jenseits der Zulassung eingesetzt werden, da die Berufsausübungsfreiheit des Arztes den Einsatz eines verkehrsfähigen AM außerhalb seiner Zulassung im individuellen oder systematischen Heilversuch deckt. GKV-rechtlich gehört das zugelassene AM eben wegen seiner Zulassung zum Leistungsumfang der GKV; im OLU ist es dagegen nur unter engen Voraussetzungen Leistungsgegenstand der GKV. Medizinisch ist der OLU ein Ausdruck ärztlicher Therapie- bzw. Berufsausübungsfreiheit, ohne dass dies immer wohlbegründet wäre. Der OLU kann der Ausdruck einer Mangelsituation und deren legitimer Verminderung sein. Dies ist derzeit in der Pädiatrie noch häufig der Fall. OLU kann aber auch Ausdruck eines unbegründeten

¹⁶ Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(1):1–13.

Wagemuts sein, wie dies bei einigen Beispielen fragwürdiger onkologischer Therapieansätze zutraf.“¹⁷

Raine beschreibt aus ihrer Sicht beispielhaft, welche verschiedenen Gründe es für eine nicht zugelassene Anwendung von Arzneimitteln geben kann:

„A medicine which is prescribed off-label will be accompanied by information which may not be consistent with its off-label use, creating the potential for concern or confusion on the part of the patient, parent or carer. In the light of the regulatory framework, there are a number of situations where off-label use or the use of unlicensed medicines occurs:

- *Products for which a marketing authorisation application or variation has yet to be made. These include drugs in development and undergoing clinical trials.*
- *Medicines for which a marketing authorisation application or variation has been refused.*
- *Medicines which no longer have a relevant marketing authorisation because it has been suspended, revoked, not renewed or compulsorily varied. Products prepared in formulations specially adapted to special populations such as lower strengths for children or liquids for the elderly, or without particular excipients for patients allergic to them.“¹⁸*

(Ein Arzneimittel, das off-label verschrieben wird, enthält eine Packungsbeilage, die gegebenenfalls nicht mit dem Off-Label-Use übereinstimmt, was bei dem Patienten, Eltern oder Pflegern Beunruhigung oder Verwirrung auslösen kann. Es gibt eine ganze Reihe von möglichen Ursachen für einen Off-Label- oder Unlicensed-Use von Arzneimitteln:

- Ein Arzneimittel, dessen Zulassung oder Variation noch beantragt werden muss. Dies kann auch für Arzneimittel zutreffen, die noch in klinischen Studien untersucht werden.
- Arzneimittel, deren Zulassung oder Variation abgelehnt wurde.

¹⁷ Hart D, Mühlbauer B. Unsicherheit in der Pädiatrie durch Off-Label-Use von Arzneimitteln. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2008;102(1):37–43.

¹⁸ Raine JM. Off-Label Use of Medicines: Legal Aspects. In: Contrast Media. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. 17–21.

Einleitung

- Arzneimittel, deren Zulassung ruht, nicht verlängert oder verändert wurde.
- Arzneimittel, deren Formulierung auf bestimmte Patientenkollektive verändert wurde, beispielsweise niedrigere Dosierungen für Kinder oder flüssige Darreichungsformen für geriatrische Patienten oder ohne einzelne Inhaltsstoffe speziell für Allergiker.)

Diese Sichtweisen zeigen beispielhaft, dass selbst bei Experten zuweilen keine einheitliche Differenzierung zwischen Off-Label-Use, Unlicensed-Use und Compassionate-Use besteht. Auf diese Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen der nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung wird in Kapitel 9.1 dieser Arbeit eingegangen.

Es wird deutlich, dass im Zusammenhang mit Anwendungen von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung eine Vielzahl von ungelösten Problemen bestehen. Es gibt bereits verschiedene Lösungsansätze zu dieser Thematik. Diese und einige ausgewählte internationale Regularien, sowie bedeutende Ergebnisse aus der Off-Label-Use-Forschung, werden in dieser Arbeit zusammengefasst und sollen auf ihre praktische Anwendbarkeit getestet werden. Außerdem sollen einige Verbesserungsvorschläge für den zukünftigen Umgang mit der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln erarbeitet werden, deren Ziel letztlich eine sicherere Arzneimitteltherapie für den Patienten ist.

3 Fragestellung und Methodik

Diese Arbeit gliedert sich in verschiedene Abschnitte:

Zunächst wird auf die rechtlichen Grundlagen und die verschiedenen Herangehensweisen, beziehungsweise Lösungsansätze ausgewählter Länder eingegangen. Hierzu wurde eine Literaturrecherche basierend auf Arbeit des Projektes „Vergleichende Untersuchung des Off-label-, Unlicensed- und Compassionate-Use in ausgewählten Industriestaaten“ des Arbeitskreises von Prof. Dr. Schweim durchgeführt.

Im Anschluss wurde eine Befragung ausgewählter Experten durchgeführt, mit dem Ziel, die vorgestellten Definitionen und Lösungsansätze zu evaluieren, sowie letztlich eine praktikable und allgemeingültige Anleitung zur Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use zu erstellen. Der Fokus liegt hierbei vor allem auf der Überprüfung der praktischen Anwendbarkeit der erarbeiteten Lösungsansätze und Begriffsbestimmungen.

Es wird auf verschiedene Fragestellungen näher eingegangen:

Basierend auf der Arbeit von Dr. Plate¹⁹ soll die dabei erarbeitete Definition für den Begriff „Off-Label-Use“ mit ausgewählten anderen Definitionen verglichen werden. Dabei sollen verschiedene Aspekte der Problematik berücksichtigt und eine klare Abgrenzung zu anderen, nicht zugelassenen Arzneimittelanwendungen dargestellt werden. Hierzu wurden verschiedene Definitionen gesammelt, gegeneinandergestellt und schließlich eine enge Auswahl im Rahmen einer Expertenbefragung erörtert. Das Ziel ist, eine allgemein gültige und praktikable Definition für den Begriff zu finden, die nicht nur eine klare Abgrenzung zu den Begriffen Unlicensed-Use und Compassionate-Use darstellt, sondern auch eine für Experten aus verschiedenen Bereichen möglichst einheitlich vertretbare Begriffsbestimmung erlaubt.

Neben der Begriffsbestimmung werden außerdem verschiedene Herangehensweisen mit der Problematik erörtert. Es wird zum einen die Möglichkeit einer

¹⁹ Plate V. The Impact of Off-Label, Compassionate and Unlicensed Use on Health Care Laws in preselected Countries [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2009.

„temporären Off-Label-Zulassung“, angelehnt an die französische RTUs diskutiert. Diese temporären Zulassungen könnten eine Ergänzung zu der Arbeit der Expertengruppe Off-Label des Bundesministeriums für Gesundheit darstellen.

Zum anderen soll die britische NHS Leitlinie zum Umgang mit Off-Label-Use näher betrachtet werden und im Rahmen der Expertenbefragung erörtert werden, inwiefern eine vergleichbare Leitlinie für medizinisches Fachpersonal in Deutschland praktikabel wäre und eine praktische Hilfe im Hinblick auf die Problematiken im Haftungsrecht, Retaxationen und Unsicherheiten bei Ärzten und Patienten darstellen könnte.

Um die diversen Aspekte der Problematik identifizieren zu können und Lösungsansätze vergleichen zu können, waren verschiedene Ansatzpunkte der Recherche notwendig: Medizinische online-Datenbanken wurden auf die wichtigsten Stichwörter untersucht und, um die juristischen Aspekte der Auswirkungen des Off-Label-Use in Deutschland analysieren zu können, relevante Gerichtsurteile recherchiert. Da die Problematik unter Experten insbesondere in Bezug auf die Findung einer einheitlichen Definition sehr kontrovers diskutiert wird, wurde im Anschluss an die Literaturrecherche und der Auswertung relevanter Gerichtsurteile eine Expertenbefragung mit ausgewählten Experten aus dem Bereich der Medizin, der pharmazeutischen Industrie und der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführt.

3.1 Literaturrecherche

Im Rahmen eines Projektes „Vergleichende Untersuchung des Off-label-, Unlicensed- und Compassionate-Use in ausgewählten Industriestaaten“ des Arbeitskreises von Prof. Dr. Schweim für das BMG im Zeitraum 2005-2009 wurde eine umfassende Literaturdatenbank zur Thematik des nicht zugelassenen Gebrauchs von Arzneimitteln erstellt, die die Grundlage für diese Arbeit darstellt. Ziel des Projekts war die

„Verbesserung der Arzneimitteltherapie durch den rationalen, wissenschaftlich begründeten Einsatz von Medikamenten außerhalb ihrer Zulassung beziehungsweise ohne Zulassung. Als besonderes Ziel des

Projekts wird angesehen, die Regelungen oder Gepflogenheiten anderer Staaten in vertiefter Form der Situation in Deutschland gegenüber zu stellen. Die Recherche, Analyse und Dokumentation des internationalen, methodischen und wissenschaftlichen Ist-Zustandes soll als Vor- bzw. Zuarbeit für weitere deutsche Arbeitsgruppen dienen. Es sollen Hilfsmittel zur Unterstützung der Therapieentscheidungen und Dokumentationsempfehlungen erarbeitet werden.“²⁰

Ergänzend zur Arbeit des Arbeitskreises wurde weitere relevante Literatur mithilfe medizinischer Datenbanken und Internetrecherchen zusammengestellt und ausgewertet. Die wichtigsten medizinischen Datenbanken waren MEDLINE, welches zur U.S. amerikanischen Meta-Datenbank Pubmed gehört und EMBASE. Beide Datenbanken bieten die Möglichkeit der Suche nach den sogenannten „Medical Subject Headings“ (MeSH). MeSH ist ein Thesaurus mit polyhierarchischer Struktur, was Recherchen in einem Schritt nach inhaltlich zusammengehörenden Deskriptoren ermöglicht.²¹

3.1.1 Literaturdatenbanken

Pubmed ist eine englischsprachige textbasierte Meta-Datenbank mit über 25 Millionen wissenschaftlichen Artikeln aus dem medizinischen Bereich der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten (National Library of Medicine, NLM). Die NLM ist die weltweit größte medizinische Bibliothek. Sie wurde 1863 gegründet und ist Teil des National Institutes of Health in Bethesda, Maryland.²²

PubMed ist eine bibliografische Referenzdatenbank und dokumentiert medizinische Artikel in Fachzeitschriften und Büchern. Das Sachgebiet umfasst unter anderem die Bereiche der Medizin und Zahnmedizin, des öffentlichen Gesundheitswesens, sowie Biologie, Genetik, Biotechnologie u.v.m.

²⁰ Behles C., Blasius H., Nies P., Plate V., Schweim HG., Schweim J. Kurzbericht: Vergleichende Untersuchung des Off-Label-, Unlicensed- und Compassionate-Use in ausgewählten Industriestaaten [Internet]. 2009 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/Publikationen/Kurzberichte/Kurzbericht_Off_Label_Use_110323.pdf

²¹ DIMDI. MeSH [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL:

https://www.dimdi.de/static/de/klassi/mesh_umls/mesh/index.htm

²² U.S. National Library of Medicine. About Pubmed Health [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/about/>

Hersteller der Datenbank ist die United States National Library of Medicine (NLM).

Die Literaturdatenbank EMBASE, die von dem niederländischen Verlag Elsevier herausgegeben wird, ist eine seit 1946 existierende pharmakologische und biomedizinische Datenbank.

EMBASE (Excerpta Medica Database) enthält Nachweise der internationalen Literatur aus der gesamten Humanmedizin und ihren Randgebieten. Einen besonderen Schwerpunkt bilden Arzneimittelforschung, Pharmakologie, Pharmazie, Pharma-ökonomie, Toxikologie, biologische Grundlagenforschung, Gesundheitspolitik und -management, Gesundheitswesen, Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Drogenprobleme. EMBASE enthält Literaturnachweise bis zum Jahr 1947. Die Quellen sind ca. 8.500 internationale Zeitschriften aus über 95 Ländern.²³

Als Suchbegriffe wurden die Begriffe „off label use“, „compassionate use“, und „unlicensed use“, sowie verschiedene Kombinationen aus den Begriffen verwendet.

3.2 Recherche relevanter Gerichtsentscheidungen

Relevante Gerichtsentscheidungen zu dem Thema Off-Label Use wurden über die Portale www.sozialgerichtsbarkeit.de und www.juris.de recherchiert.

Die Webseite www.sozialgerichtsbarkeit.de ist eine gemeinsame Initiative der Präsidentinnen und Präsidenten der Landessozialgerichte der Bundesländer und wird von der Präsidentin des Bayrischen Landes-sozialgerichts herausgegeben.²⁴ Auf der Startseite findet sich u. a. der Menüpunkt „Entscheidungen“, über den die auf dieser Webseite gespeicherten Entscheidungen der Gerichte der deutschen Sozialgerichtsbarkeit recherchierbar sind. In der entsprechenden Suchmaske können Auswahlkriterien nach Bundesland und/oder Sozialgericht getroffen werden.

²³ Elsevier. EMBASE biomedical research [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>

²⁴ Sozialgerichtsbarkeit Bundesrepublik Deutschland. Impressum. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sgb/index.php>

Über www.juris.de lassen sich neben Entscheidungen auch Normen, Kommentare und Artikel in verschiedenen Zeitschriften recherchieren. www.juris.de verfügt mit mehr als einer Million Dokumenten über die umfangreichste und bis ins Jahr 1947 zurückreichende Sammlung relevanter Entscheidungen zu allen Rechtsgebieten.²⁵

3.3 Expertenbefragung

Da die Problematik unter Experten insbesondere hinsichtlich auf die Findung einer einheitlichen Definition sehr kontrovers diskutiert wird, wurde in dieser Arbeit eine Expertenbefragung mit ausgewählten Experten aus den Bereichen der Medizin, der pharmazeutischen Industrie und der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführt. Die Durchführung von Experteninterviews hat verschiedene Vorteile: Zum einen öffnet die Befragung von Experten eines bestimmten Gebiets den Zugang zu Informationen und Meinungen, die anderweitig nicht zugänglich wären. Zum anderen ermöglicht die Befragung, postulierte Lösungsvorschläge von unterschiedlichen Blickpunkten aus zu betrachten und für eine Fragestellung von unterschiedlichen Blickpunkten zu betrachten und zu überprüfen.

Durch den Einsatz eines Fragebogens wird die Vergleichbarkeit der Antworten gesteigert. Befragt werden Experten aus der jeweiligen Fachrichtung, die einen Beitrag für die praktische Umsetzung der behandelten Thematik geben können.

3.3.1 Fehlerbetrachtung

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Expertenbefragung konnten aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl an Befragten statistische Analyseverfahren nicht zur Anwendung kommen. Mit der Befragung wurden Meinungen ausgewählter Experten aus verschiedenen Bereichen zu den vorgestellten Thematiken und Problemstellungen gesammelt. Die Experten sollten die auf der Arbeit des Arbeitskreises von Prof. Dr. Schweim basierenden, hier vorgestellten Ergebnisse und Lösungsansätze aufgrund ihrer persönlichen und professionellen Erfahrung bewerten und kommentieren. Ziel war es, die praktische Anwendbarkeit der erarbeiteten Lösungsansätze und Begriffsbestimmungen zu testen.

²⁵ Juris - das Rechtsportal. Über juris. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.juris.de/jportal/nav/juris_2015/unternehmen_2/ueber_juris/ueber_juris.jsp

Fragestellung und Methodik

Für statistisch auswertbare Ergebnisse ist eine weiterführende und weitreichendere Forschung, auf Grundlage der in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse notwendig.

4 Rechtliche Grundlagen zur Regulierung des Arzneimittelmarktes

In der europäischen Union ist der Zugang zu Arzneimitteln in jedem Land individuell reguliert. Es gibt keine europaweite Harmonisierung für Preisbildung oder die Erstattung der Arzneimittelkosten. In den folgenden Kapiteln soll die rechtliche Regulierung des Arzneimittelmarktes in Deutschland näher betrachtet werden.

4.1 Deutsches Arzneimittelgesetz

Die gesetzliche Grundlage für den Verkehr mit Human- und Tierarzneimitteln in Deutschland stellt das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln dar. Das Hauptziel des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) ist die Sicherheit der Arzneimitteltherapie mit einer ausgewogenen Nutzen-Risiko-Bilanz. Dies spiegelt sich auch in §1 AMG wider: Demnach ist der Zweck des AMG

„im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen.“

Das Ziel ist also ein optimales Verhältnis zwischen der Verfügbarkeit von Arzneimitteln zur Sicherstellung einer angemessenen Pharmakotherapie und der Prävention dabei entstehender Gefährdungen. Es sollen mögliche Risiken frühzeitig erkannt, systematisch erfasst und schnellstmöglich gehandhabt werden, während gleichzeitig ein hohes Maß an Versorgungsquantität und –qualität mit Arzneimitteln gewährleistet werden soll. Wichtige Abschnitte des AMG sind unter anderem:

- Definition des Arzneimittelbegriffes und sonstige Begriffsbestimmungen
- Anforderungen an die Arzneimittel
- Herstellung von Arzneimitteln
- Zulassung und Registrierung von Fertigarzneimitteln
- Abgabe von Arzneimitteln
- Sicherung und Kontrolle der Qualität
- Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken
- Überwachung
- Haftung für Arzneimittelschäden

4.1.1 Das Zulassungsverfahren nach AMG

Seit Januar 1978 unterliegen Fertigarzneimittel nach §21 Abs.1 des AMG der Zulassungspflicht. Das Gesetz statuiert ein präventives Verbot mit Erlaubnisvorbehalt.²⁶ Arzneimittel, die von der Zulassungspflicht ausgenommen sind, werden in §21 Abs. 2 aufgelistet. Dies gilt beispielsweise für Rezeptur- und Defekturarzneimittel, sowie für Prüfpräparate in klinischen Studien. Zuständig für die Zulassung sind nach §25 Abs. 1 i.V.m. §77 Abs. 1 das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welches für die Zulassung von Fertigarzneimitteln verantwortlich ist, und das Paul-Ehrlich-Institut das u.a. die Zulassung von Sera, Blutzubereitungen, Impfstoffen und Allergenen regelt. Nach §77 Abs. 3 ist das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit zuständig für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind.

Die sogenannten „drei Hürden“ der Zulassung sind nach §1 AMG die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels. Nur solche Arzneimittel, die diese drei Kriterien erfüllen und damit nach neuesten wissenschaftlichem Stand als „sicher“ gelten, erhalten mit der Zulassung die Voraussetzung zur Vermarktung. Die Zulassung ist auf die in den vom Hersteller eingereichten Zulassungsunterlagen beschränkt und kann somit auch nur für die in den klinischen Studien geprüften Kriterien ausgesprochen werden. Nach §22 Abs. 1 AMG müssen unter anderem folgende Unterlagen vom Antragsteller eingereicht werden und sind damit Bestandteil der Zulassung:

- die Bezeichnung des Arzneimittels,
- die Bestandteile des Arzneimittels nach Art und Menge;
- die Darreichungsform,
- die Wirkungen,
- die Anwendungsgebiete,
- die Gegenanzeigen,
- die Dosierung,
- die Art der Anwendung und bei Arzneimitteln, die nur begrenzte Zeit angewendet werden sollen, die Dauer der Anwendung.

Francke und Hart beschreiben die Arzneimittelzulassung wie folgt:

²⁶ Deutsch E, Lippert H-D. Kommentar zum Arzneimittelgesetz. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2010.

„Die Verkehrsfähigkeitslizenz gilt nur für dieses Produkt in der durch die Zulassung bestimmte Indikation. Das Arzneimittel ist damit als Produkt verkehrsfähig und steht damit zur ärztlichen Anwendung frei. Diese ist durch die Indikation nicht beschränkt. Arzneimittelrechtliche Verkehrsfähigkeit (pharmazeutischer Unternehmer) und berufsrechtliche Anwendungsfähigkeit (Arzt) sind zu unterscheiden. Verkehrsfähigkeit ist für den Zulassungsinhaber die Lizenzierung des Arzneimittels auf dem Markt. Die Zulassung macht das Arzneimittel marktfähig, sie ist das subjektive, öffentliche Recht ihres Inhabers, bzw. des pharmazeutischen Unternehmers, das Arzneimittel auf den Markt bringen zu dürfen.“²⁷

Der pharmazeutische Unternehmer darf das Produkt also ausschließlich unter den in der Zulassung spezifizierten Kriterien vertreiben. Jegliche Änderungen der Unterlagen sind nach §29 AMG unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden, gegebenenfalls ist nach §29 Abs. 3 AMG eine Neuzulassung zu beantragen. Eine neue Zulassung ist in folgenden Fällen zu beantragen:

1. bei einer Änderung der Zusammensetzung der Wirkstoffe nach Art oder Menge,
2. bei einer Änderung der Darreichungsform,
3. bei einer Erweiterung der Anwendungsgebiete

4.2 Kennzeichnung und Packungsbeilage

Zum Verständnis nicht zugelassener Arzneimittelanwendungen ist unter anderem auch das Verständnis der gesetzlich geregelten Kennzeichnung von Arzneimitteln notwendig. In der Europäischen Union ergibt sich die Verpflichtung zur Packungsbeilage aus der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Die Gebrauchsinformation wird in Übereinstimmung mit der Fachinformation erstellt. Die einzelnen Mitgliedsstaaten sind dann dazu verpflichtet, die Anforderungen der Richtlinie in ihre jeweilige

²⁷ Francke R, Hart D. Off Label Use- Arzneimittelrechtliche, haftungsrechtliche, berufsrechtliche und sozialrechtliche Folgen. Die Sozialgerichtsbarkeit. 2003;12:653–63.

nationale Gesetzgebung zu implementieren. In Deutschland ist diese im AMG in den §10 - 11 geregelt. §10 AMG legt die Anforderungen an die äußere Umhüllung von Fertigarzneimitteln fest, die allgemeinverständlich und in deutscher Sprache in Übereinstimmung mit §11a AMG anzugeben sind. §11 AMG regelt die Angaben, die die Packungsbeilage oder „Gebrauchsinformation“ eines Arzneimittels enthalten muss. Außerdem gibt es in Deutschland die Besonderheit, dass Arzneimittel die bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen können, einen Hinweis im Beipackzettel enthalten müssen. Grundlage dafür ist der durch das Antidopinggesetz geänderte §6a Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes.

Artikel 59 der Europäischen Richtlinie regelt im Einzelnen die Angaben, die in der aufgeführten Reihenfolge enthalten sein müssen. In der Aufzählung von Informationen, die vor Einnahme des Arzneimittels bekannt sein müssen, ist die besondere Situation bestimmter Verbrauchergruppen zu berücksichtigen (Kinder, schwangere oder stillende Frauen, ältere Menschen, Personen mit besonderen Erkrankungen). Weitere Angaben dürfen in der Packungsbeilage enthalten sein, wenn sie für den Patienten wichtig sind, sie dürfen aber keinen Werbecharakter aufweisen.

Der Wortlaut der amtlich genehmigten Packungsbeilage ist Bestandteil der Zulassungsurkunde. Jede Änderung an der Packungsbeilage muss der zuständigen Behörde angezeigt und gegebenenfalls genehmigt werden.

4.3 Europäische Zulassungsverfahren

Neben der Beantragung einer nationalen Zulassung durch das BfArM hat der pharmazeutische Unternehmer auch die Möglichkeit, das Arzneimittel innerhalb der Europäischen Union, inklusive Norwegen, Island und Liechtenstein, in Verkehr zu bringen. Hierfür stehen das zentralisierte und die dezentralisierten Zulassungsverfahren zur Verfügung.

4.3.1 Zentralisiertes Zulassungsverfahren

Bei dem zentralisierten Zulassungsverfahren wird die Zulassung des Arzneimittels von der Europäischen Kommission in Brüssel ausgesprochen. Die zuständige Behörde ist die europäische Arzneimittelagentur (EMA) mit

derzeitigem Sitz in London. Der Ablauf des Verfahrens wird durch den CHMP, den Ausschuss für Humanarzneimittel, koordiniert. Das Komitee nimmt auch die wissenschaftliche Bewertung der Antragsunterlagen zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor und erstellt am Ende des Verfahrens ein wissenschaftliches Gutachten und gibt eine positive oder negative Empfehlung zur Zulassung. Diese Zulassungs-empfehlung bildet die Basis für die Entscheidung der Europäischen Kommission, die die Zulassung ausspricht.²⁸

Die Rechtsgrundlage der zentralisierten Zulassung ist die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 31. März 2004 in der jeweils gültigen Fassung. Im Anhang der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 finden sich bestimmte innovative und biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, für die eine zentrale Zulassung obligatorisch ist. Nachdem von der Europäischen Kommission eine Zulassung ausgesprochen wurde, ist das Arzneimittel ohne gesonderte nationale Zulassungen in allen europäischen Ländern verkehrsfähig. Gemäß Artikel 24 der Directive 2001/83/EC und Artikel 14 der Verordnung (EG) 726/2004 muss das zentral zugelassene Arzneimittel innerhalb von drei Jahren auf den Markt gebracht werden, um einen Verlust der Zulassung zu verhindern.²⁹

4.3.2 Dezentralisiertes Zulassungsverfahren und Mutual Recognition

Nach §25b Abs. 1 AMG gibt es neben den nationalen und zentralen Zulassungsverfahren die Möglichkeit für die Erteilung einer Zulassung oder Genehmigung in mehr als einem Mitgliedstaat der Europäischen Union einen auf identischen Unterlagen beruhenden Antrag in diesen Mitgliedstaaten einzureichen. Dabei wird zwischen dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition) und dem dezentralisierten Zulassungsverfahren unterschieden.

Beim Verfahren der gegenseitigen Anerkennung nach der Richtlinie 2001/83 EG liegt zuerst eine nationale Zulassung in einem Land vor. Im Anschluss werden in den anderen Staaten die Anträge eingereicht und im sogenannten Anerkennungsverfahren in den jeweiligen Ländern national zugelassen. Bei dem

²⁸ BfArM. Zentralisiertes Verfahren [Internet]. 2013 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsverfahren/zVerf/_node.html

²⁹ Europäische Kommission. Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use. 2013;2:1–49.

dezentralisierten Verfahren liegt in der EU noch keine nationale Zulassung vor. Die Anträge werden gleichzeitig in allen Staaten eingereicht und ein Staat als Referenzmitgliedstaat (reference member state) ausgewählt.

In beiden Fällen muss der Antragsteller versichern, dass die eingereichten Unterlagen in allen Ländern identisch sind.²⁹

4.4 Pharmakovigilanz

Nach erfolgter Marktzulassung trifft den pharmazeutischen Unternehmer die Marktüberwachungs- und Produktbeobachtungspflicht. Diese ergibt sich einerseits zivilrechtlich aus der Verkehrssicherungspflicht nach §823 BGB, sowie aus der Informationspflicht gegenüber den zuständigen Behörden bei auftretenden Arzneimittelschäden oder häufigem Missbrauch des Arzneimittels nach §63b AMG. Aus §29 AMG ergibt sich für den pharmazeutischen Unternehmer außerdem die Pflicht, alle neuen Informationen mitzuteilen, die die Beurteilung des Nutzens und der Risiken des betreffenden Arzneimittels beeinflussen könnten.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO definiert Pharmakovigilanz als

*„die Wissenschaft und Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen“.*³⁰

Der pharmazeutische Unternehmer muss also das auf dem Markt befindliche Arzneimittel durch ein systematisches Informationssystem überwachen. Dieses Pharmakovigilanz-System, sowie die im Schadensfall zu ergreifenden Maßnahmen, werden nach §63a AMG durch den vom pharmazeutischen Unternehmer ernannten Stufenplanbeauftragten koordiniert. Methoden zur Produktbeobachtung sind beispielsweise klinische Studien der Phase IV, Anwendungsbeobachtungen oder die Auswertung nationaler und internationaler wissenschaftlicher Publikationen.³¹

³⁰ World Health Organization WHO. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products. 2002. 3–44.

³¹ Litz A. Off-Label-Use von Arzneimitteln: von der Produkt-zur Dienstleistungssicherheit [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität; 2010.

5 Haftung

Ein bedeutendes Problem des Off-Label-Use ist die Frage, wer im Falle einer nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung die Haftung im Schadensfall übernehmen muss. Anders als das prospektive Arzneimittelrecht, das über die Verkehrsfähigkeit des Produkts Arzneimittel entscheidet, regelt das Haftungsrecht retrospektiv den Schadensausgleich, sowie die Risikoprävention. Die Haftung ist also der Ausgleich bei einem fehlerhaften Handeln. Anders ausgedrückt:

„Im Gegensatz zur Sicherheitsgewährleistung durch ein streng prozedurales Verfahren im Arzneimittelrecht, verfolgt das Haftungsrecht einen materiellen, qualitätssichernden Ansatz des Ausgleichs von Schäden.“³¹

5.1 Haftung des pharmazeutischen Unternehmers

Im Falle eines Schadens durch ein im Off-Label-Use angewandtes Arzneimittel muss zunächst geprüft werden, ob der pharmazeutische Unternehmer als Anspruchsgegner in Betracht kommt. Laut §84 AMG liegt die Gefährdungshaftung bei einer Arzneimittelanwendung zunächst beim pharmazeutischen Unternehmer. Dieser ist nach §84 AMG zum Schadensersatz verpflichtet, wenn als Folge der Anwendung eines zum Gebrauch am Menschen bestimmten Arzneimittels, das der Pflicht zur Zulassung unterliegt oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung befreit worden ist, ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen nicht unerheblich beeinträchtigt worden ist. Der Haftungstatbestand von §84 AMG knüpft an die Gefahrenquelle des „Inverkehrbringens des Arzneimittels“ durch den pharmazeutischen Unternehmer an, da dieser nach in §4 Abs. 17 AMG der Zulassungsinhaber und auch derjenige ist, der das Arzneimittel unter seinen Namen in Verkehr bringt.^{32,33} In §4 Abs. 17 AMG wird das Inverkehrbringen als

³² Göben J. Der „Off-Label-Use“ von Fertigarzneimitteln: Offene Fragen an der Schnittstelle von Standard, Humanität und Wirtschaftlichkeitsgebot. In: Ahrens H-J, von Bar C, Taupitz J, Fischer G, Spickhoff A, Hrsg. Medizin und Haftung: Festschrift für Erwin Deutsch zum 80 Geburtstag. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag;2009: 179–96.

³³ König C, Müller EM. Haftungsrechtliche Maßstäbe beim „Off-off“-Label-Use trotz Verfügbarkeit eines indikationsspezifisch zugelassenen Arzneimittels. Medizinrecht. 2008;26:190–202.

Haftung

„Vorrätighalten, das Feilhalten und Feilbieten (von Arzneimitteln) sowie die Abgabe an andere“

definiert. Damit kommt als Haftender unter Umständen auch der Parallelimporteur oder ein Mitvertreiber neben dem Zulassungsinhaber in Betracht. Bei Arzneimitteln mit zentralisierter Zulassung haftet nach §84 AMG nur der Zulassungsinhaber, der für das Inverkehrbringen des Arzneimittels in Deutschland, das heißt insbesondere für die Beschriftung in deutscher Sprache, verantwortlich ist.³²

5.1.1 Bestimmungsgemäßer Gebrauch

Im Zusammenhang mit Off-Label-Use und Haftung stellt sich häufig die Frage, welche Arzneimittelanwendung unter den sogenannten „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ fällt. Zunächst versteht man darunter die Anwendung in den zugelassenen Indikationen. Prof. Johner definiert den bestimmungsgemäßen Gebrauch als:

„die objektive Absicht des Herstellers im Bezug auf den Gebrauch des Produkts, des Prozesses oder der Dienstleistung, wie sie sich aus der Spezifikation, den Anweisungen und Informationen, die der Hersteller bereitstellt, ergibt.“³⁴

Ausschlaggebend für die Gefährdungshaftung im Fall eines Off-Label-Use ist §4 Abs.1 AMG:

„Die Ersatzpflicht besteht nur, wenn das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat.“

In diesem Fall ist der pharmazeutische Unternehmer zur Entschädigung verpflichtet, wenn ein Mensch nach Anwendung des entsprechenden Arzneimittels getötet oder nicht unerheblich verletzt wurde.

Bei der Abgrenzung der Haftbarkeit zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Arzt stellt sich schlussfolgernd die Frage, inwieweit Off-Label-Use also als „bestimmungsgemäßer Gebrauch“ zu deuten ist. Der Begriff bestimmungs-

³⁴ Johner C. Zweckbestimmung und bestimmungsgemäßer Gebrauch [Internet]. 2015 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.johner-institut.de/blog/regulatory-affairs/zweckbestimmung/6>

gemäßiger Gebrauch wird im AMG zwar an verschiedenen Stellen erwähnt, jedoch nicht legaldefiniert. Beispielsweise werden in §5 Abs. 2 AMG Arzneimittel als bedenklich eingestuft, sofern nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßen Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein vertretbares Maß hinausgehen. Anders formuliert kann ein bestimmungsgemäßer Gebrauch also auch durch wissenschaftliche Erkenntnisse über den Bereich der Zulassung hinaus erweitert werden, wenn er im ärztlichen Alltag üblich ist und vom Hersteller, auch stillschweigend, gebilligt wird.

Bislang sind Nebenwirkungen die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen, aber unbeabsichtigten Reaktionen. Die 16. Novelle des Arzneimittelgesetzes sieht vor, dass der Begriff Nebenwirkung auch Reaktionen umfasst, die „*infolge von Überdosierung, Fehlgebrauch, Missbrauch und Medikationsfehlern*“ auftreten.

Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft fordern in einer Stellungnahme zur 16. AMG-Novelle eine eindeutige Definition des Begriffs,

*„da Nebenwirkungen nun auch „Medikationsfehler“ enthalten und im Gesetzestext der Begriff „bestimmungsgemäßer Gebrauch“ an unterschiedlichen Stellen zur Abgrenzung von Medikationsfehlern zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen verwendet wird“.*³⁵

Sie schlagen in der Stellungnahme folgende Definition vor:

*„Bestimmungsgemäßer Gebrauch eines Arzneimittels ist seine Anwendung entsprechend der Fachinformation (In-Label-Use). Ferner ist auch die Anwendung eines Arzneimittels nicht oder nicht voll entsprechend der Produktinformation (Off-Label-Use) dann dem bestimmungsgemäßen Gebrauch zuzurechnen, wenn diese dem Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht und deshalb von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen werden kann.“*³⁵

³⁵ Bundesärztekammer. Stellungnahme der Bundesärztekammer zu dem Entwurf eines Gesetzes der Bundesregierung für ein Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. 2012.

Haftung

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch das sogenannte „Estil-Urteil“ des Bundesgerichtshofs:

Zur Vorbereitung eines chirurgischen Eingriffs injizierte ein Assistenzarzt 1961 das Kurznarkosemittel Estil in die Ellenbeuge des linken Armes der Klägerin. Dabei geriet das Narkosemittel versehentlich in eine Arterie, statt, wie vorgesehen, in eine Vene. Das Narkosemittel löste durch die falsche Anwendung heftige Gefäßreaktionen aus, sodass schließlich bei der Klägerin eine Oberarmamputation vorgenommen werden musste. In der Packungsbeilage war unter der Überschrift „Kontraindikationen“ aufgeführt, dass eine intraarterielle Injektion vermieden werden muss, ohne auf die daraus folgende Amputationsgefahr hinzuweisen.

Der BGH bejahte einen Schadensersatzanspruch der Klägerin aus § 823 BGB. Er hob in seiner Urteilsbegründung hervor, dass der pharmazeutische Unternehmer nicht in angemessener Weise vor einem erkennbaren und naheliegenden Fehlgebrauch warnt. Es bestehe die Pflicht, den Anwender vor einer versehentlichen Fehlanwendung des Medikamentes zu warnen, vor allem dann, wenn diese Fehlanwendung überraschend schwere Schäden hervorrufen könne. Somit entschied der BGH in diesem Fall, dass der naheliegende Fehlgebrauch ein bestimmungsgemäßer Gebrauch sei und der pharmazeutische Unternehmer damit haftbar ist.³⁶

Möller und Aly schreiben zusammenfassend über den bestimmungsgemäßen Gebrauch:

„Der bestimmungsgemäße Gebrauch eines Arzneimittels beinhaltet dessen Anwendung entsprechend der Produktinformation (On-Label-Use). Ferner kann auch die Anwendung eines Arzneimittels, die nicht oder nicht voll der Produktinformation entspricht (Off-Label-Use), dann dem bestimmungsgemäßen Gebrauch zugerechnet werden, wenn diese dem Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht und insoweit für den Patienten von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen werden kann. (Die vorstehende Definition charakterisiert das Ziel der AMTS und ist ein wesentliches Kriterium für die Qualität der Arzneimitteltherapie. Sie geht vom On- bzw. Off-Label-Use aus und bezieht sich insoweit auf den Gebrauch von Fertigarzneimitteln. Wesentliches Kriterium für den

³⁶ Bundesgerichtshof. Aktenzeichen: VI ZR 194/70.

bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels im Off-Label-Use ist der Stand der medizinischen Wissenschaft.“³⁷

5.2 Haftung des verschreibenden Arztes

Als Haftpflichtiger kommt neben dem pharmazeutischen Unternehmer noch der behandelnde Arzt als Verwender des schädigenden Produkts in Betracht. In der Literatur findet man hierzu verschiedene widersprüchliche Ansichtsweisen:

Bücheler et al. schreiben, dass der verordnende Arzt das gesamte Haftungsrisiko trägt, selbst wenn die Anwendung evidenzbasierten Leitlinien entspricht.³⁸

Jablonsky wiederum schreibt zur Frage der Haftung:

„Maßgeblich ist für die Haftung des Pharmaunternehmens neben den Angaben auch die wissenschaftlich anerkannten Therapiegewohnheiten der zur Ausübung der Heilkunde Befugten, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt sind. Findet ein in der Praxis üblicher Arzneimittelgebrauch wissenschaftliche Anerkennung und schließt ein Pharmaunternehmen diesen Gebrauch nicht aus, obwohl es ihn kennt bzw. kennen müsste, so ist auch dieser als bestimmungsgemäß anzusehen.“³⁹

Das Unternehmen könnte demnach seine Haftung nur durch Aufnahme der Off-Label Anwendung als Kontraindikation oder durch einen „Rote Hand Brief“ begrenzen.

Brogli und Dorn wiederum schreiben, dass der Arzt das alleinige Risiko bei der Verordnung eines Arzneimittels außerhalb der arzneimittelrechtlich zugelassenen Anwendungsgebiete trägt. Sie gehen sogar so weit zu sagen, dass der Arzt unter Umständen dazu verpflichtet ist, den Patienten darüber aufzuklären,

³⁷ Möller H, Aly A-F. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2012;106(10):709–11.

³⁸ Bücheler R, Meisner C. „Off-label“ Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. Dtsch. Med. Wochenschr. 2002;127:2551–7.

³⁹ Jablonsky H. Richtiges vorgehen außerhalb der Indikation - Die Haftung im Off-Label-Use. Pädiatrie hautnah. 2010;22(6):475–9.

Haftung

„dass im Falle eines Schadens, er alleine haftet, während eine Haftung des möglicherweise potenteren Herstellers ausgeschlossen ist.“⁴⁰

Scheidet die Haftung des Unternehmers aus, so haftet bei einem kausalen Schaden, d.h. einem Schaden der auf das Medikament zurückzuführen ist, der Arzt aufgrund der Außerachtlassung des medizinischen Standards. Zwar kann ein Arzt auch ein Arzneimittel außerhalb der Zulassung verschreiben, jedoch wird diese

„ärztliche Therapiefreiheit durch den zum Zeitpunkt der ärztlichen Behandlung geltenden Standard des jeweiligen Fachkreises eingeschränkt“.³⁹

Im Fall eines Off-Label-Use unterschreitet der Arzt jedoch in den meisten Fällen den medizinischen Standard und ist damit haftbar.

Meschke und Ruppel schreiben zur Haftbarkeit des verschreibenden Arztes im Falle eine Off-Label-Use:

„Bei dem Einsatz von Arzneimitteln im Off-label-Use bestehen besondere Haftungsrisiken. So hat der Arzt nicht nur das allgemeine Haftungsrisiko, sondern auch ein Haftungsrisiko für unerwünschte Nebenwirkungen zu tragen. Dabei darf nicht übersehen werden, dass eine zivil- oder strafrechtliche Haftung des Arztes immer eine durch das Fehlverhalten des Arztes eingetretene Gesundheitsbeeinträchtigung voraussetzt. Der Einsatz von Arzneimitteln im Off-label-Use allein führt dementsprechend noch nicht zur Haftung des Arztes. Denn die Zulassung eines Arzneimittels bewirkt nur ein Verkehrsfähigkeitsattest und löst eine Vermutung für die Verordnungsfähigkeit in der konkreten Therapie aus. Haftungsrechtlich bedeutsam ist beim Off-label-Use v. a. die ärztliche Aufklärung. Daneben kann die Anwendung des Arzneimittels selbst fehlerhaft sein. Dies ist dann der Fall, wenn die Anwendung des Off-label-Arzneimittels den gebotenen Standard unterschreitet. Gerade in Gebieten mit häufigem Off-label-Use kann sich ein ärztlicher Standard herausgebildet haben. Standard ist das, was belegbar dem gesicherten Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht. Besteht kein Standard,

⁴⁰ Broglie M, Dorn A. Off-Label-Use. A/ZusR. 2004;16(5):117–21.

soll Maßstab für die erforderliche Sorgfalt ein vorsichtiger Arzt sein. Der BGH hat dazu entschieden, dass aufgrund der unbekanntes Risiken und Nebenwirkungen eine verantwortungsvolle medizinische Abwägung zwischen den vermuteten Vor- und Nachteilen notwendig sei. Problematisch ist beim Off-label-Use freilich, dass dies auf eine Abwägung zwischen Inaktivität und Behandlung hinausläuft. Der Arzt habe eine Verlaufskontrolle vorzunehmen und sich hinsichtlich seiner Therapieentscheidung fortzubilden. Er müsse zudem Kontrolluntersuchungen durchführen, wenn sich Risiken für den Patienten abzeichneten, die zwar nach Ursache, Art und Umfang noch nicht genau bekannt seien, jedoch bei ihrem Eintreten zu schweren Gesundheitsschäden führen können. Die Haftung für Behandlungsfehler beim Off-label-Use ähnelt daher einer strengen verschuldensunabhängigen Gefährdungshaftung.“⁴¹

In Großbritannien übernimmt der NHS Trust die Haftung, sollte der Patient durch die Verschreibung eines nicht zugelassenen Arzneimittels zu Schaden kommen, vorausgesetzt die „Guideline for Unlicensed and Off-Label Use of Medicines“ wurde befolgt. Dasselbe gilt auch für die Off-Label Verschreibung von Arzneimitteln für Kinder, solange das Arzneimittel im BNF (British National Formulary) for children zu finden ist.^{42,43} Im Rahmen der in dieser Arbeit durchgeführten Expertenbefragung (vgl. hierzu Kapitel 12.2.4 dieser Arbeit) sollte ermittelt werden, inwiefern sich dieses Konzept auch auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen lassen könnte.

5.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Off-Label-Use

Zu der Häufigkeit von Schädigungen, die durch eine nicht zugelassene Arzneimittelanwendung auftreten, ist in der Literatur sehr wenig zu finden. Durch das Fehlen randomisierter klinischer Studien zur Anwendung und Dosierung, kann es im Fall eines Off-Label-Use häufiger zu Medikations- und Dosierungsfehlern kommen. Im Januar 2016 untersuchte eine kanadische

⁴¹ Meschke A, Ruppel T. Off-label-Use: Aufklärung – Haftung – Abrechnung. Der Nuklearmediziner. 2016;39(1):67–70.

⁴² British National Formulary [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: www.bnf.org

⁴³ NHS Foundation Trust. Guidelines for Unlicensed and Off-Label Use of Medicines. Consultant. 2013.

Haftung

Forschergruppe systematisch die Nebenwirkungsrate bei off-label angewandten Arzneimitteln bei 46.000 Erwachsenen über einen Zeitraum von fünf Jahren.⁴⁴

„Insgesamt traten bei den beobachteten Patienten 3484 Nebenwirkungen auf. Das entspricht einer Inzidenz von 13,2 pro 10.000 Patientenmonaten. Die Nebenwirkungsrate bei Off-label-Einsatz war mit 19,7 pro 10.000 Patientenmonate deutlich höher als bei On-label-Gebrauch (12,5 pro 10.000 Patientenmonate) mit einer Hazard Ratio von 1,44. Vor allem bei Off-label-Einsatz ohne wissenschaftliche Evidenz war die Nebenwirkungsrate signifikant höher als bei evidenzbasierter Anwendung (hazard ratio 1,54). Die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen stieg außerdem mit vermehrter Komorbidität, dem Alter und steigender Anzahl an Medikamenten.“⁴⁵

Im Oktober 2004 hat die Europäische Kommission bei der EMA eine Untersuchung zu Nebenwirkungen, die aufgrund eines Off-Label-Use oder Unlicensed-Use bei Kindern auftraten, in Auftrag gegeben. Als problematisch erwies sich, dass die Melderate zu Nebenwirkungen bei nicht zugelassenen Arzneimittelanwendungen niedriger ist, als bei der zulassungskonformen Anwendung. Dies liegt vermutlich auch an der Sorge der verschreibenden Ärzte vor möglichen rechtlichen und haftungsrechtlichen Konsequenzen, was wiederum die Bedeutung einer umfassenden Aufklärung verdeutlicht. Zwischen Dezember 2001 und März 2004 wurden 840 ernste unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern, die ein zentral zugelassenes Arzneimittel off-label erhielten, gemeldet. 130 davon endeten tödlich, 361 führten zu einer Hospitalisierung oder verlängerten eine solche. Diese Zahlen sind jedoch sehr viel niedriger, als die tatsächlichen Daten, da viele Spontanmeldungen zu Nebenwirkungen nicht erfolgen.⁴⁶

Eine schwedische Studie zeigte, dass schwerwiegende Nebenwirkungen häufiger mit Off-Label Verschreibungen assoziiert wurden, als nicht-schwer-

⁴⁴ Egualé T, Buckeridge DL, Verma A. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. JAMA. 2016;176(1):55–63.

⁴⁵ Benedek B. Vorsicht bei Off-label-Anwendung. Dtsch Apoth Ztg. 2016;51:26.

⁴⁶ European Medicines Agency. Evidence of Harm from Off-Label or Unlicensed Medicines in Children [Internet]. 2004 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf

wiegende.⁴⁷ Ähnliche Ergebnisse konnten Turner et al. zeigen: Bei Off-Label Verschreibungen kam es fast doppelt so oft zu Nebenwirkungen, als bei der zulassungskonformen Anwendung, davon betroffen sind vor allem lebensbedrohliche Reaktionen wie Atemdepression, Leberversagen oder zerebrale Krampfanfälle.⁴⁸

⁴⁷ Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(3):147–52.

⁴⁸ Turner S, Nunn J, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1999;88(9):965–8.

Haftung

6 Kostenübernahme durch die GKV

Neben der Frage der Haftung im Falle einer Schädigung durch ein off-label angewandtes Arzneimittel stellt sich auch die Frage nach der Übernahme der Arzneimittelkosten eines Off-Label-Use. Das Grundprinzip der Erstattung von Dienst- und Sachleistungen durch die GKV ist das Sachleistungs- und Bedarfdeckungsprinzip. Die Versicherten haben demnach unmittelbaren Anspruch auf die notwendigen Dienst- und Sachleistungen ohne für diese selbst aufkommen zu müssen. Die Spitzenverbände der Krankenkassen schließen dafür Verträge mit den Verbänden der Erbringer medizinischer Leistungen zugunsten der versicherten Patienten, wodurch sich die Leistungserbringer verpflichten, die Versicherten zu behandeln und die Krankenkassen sich im Gegenzug verpflichten, diese Behandlungen zu vergüten. Die Versicherten haben dabei laut §11 Abs. 1 SGB V einen Anspruch auf alle Leistungen, die notwendig sind, um Krankheiten zu erkennen, zu heilen, deren Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Sie haben laut §27 Abs. 1 Satz 1 SGB V Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn diese notwendig ist, um Krankheiten zu erkennen, zu heilen, deren Verschlimmerung zu verhindern und Krankheitsbeschwerden zu lindern. In diesem Rahmen dürfen laut §2 Abs. 1 Satz 3 SGB V medizinische Maßnahmen zur Anwendung kommen, deren Qualität und Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechen und die im Sinne des §12 Abs. 1 SGB V wirtschaftlich sind. Das ist dann der Fall, wenn diese Maßnahmen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind und das Maß des Notwendigen nicht überschreiten.⁴⁹

In diversen Gerichtsverfahren wurde sich schließlich mit der Frage beschäftigt, inwieweit auch die Kosten einer nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung von der GKV übernommen werden muss. Brucklacher et al. fassen die Rechtsprechung zu dieser Fragestellung folgendermaßen zusammen:

„Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung stellt sich die Frage, welche Arzneimittel von der Krankenkasse erstattet werden müssen. Die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts geht davon aus, dass nur

⁴⁹ Institut für Sozial- und Gesundheitsrecht. Ruhr-Universität Bochum. Rechtliche und tatsächliche Hintergründe des Nikolaus-Beschlusses [Internet]. [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.nikolaus-beschluss.de/pages/hintergruende>

zugelassene Arzneimittel im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erstattet werden können. Allerdings hat die Rechtsprechung auch Ausnahmen von diesem Grundsatz anerkannt. Das Bundessozialgericht hat in seiner „Sandoglobulin-Entscheidung“ (BSG, Urteil vom 19.03.2002, B 1 KR 37/00 R) Kriterien aufgestellt, bei deren Vorliegen die Erstattung eines Arzneimittels möglich ist. Dabei müssen alle Kriterien kumulativ vorliegen:

- 1. Vorliegen einer schweren Krankheit,*
- 2. Fehlen einer Behandlungs- bzw. Therapiealternative und*
- 3. begründete Aussichten auf einen Behandlungserfolg mit dem betreffenden Medikament nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und der Datenlage.*

Unter einer „schweren Krankheit“ sind dabei nicht nur lebensbedrohliche Krankheiten zu verstehen. Vielmehr hat das Bundessozialgericht (BSG, Urteil vom 14.05.2007, B 1 KR 16/07 B) klargestellt, dass eine „schwerwiegende Erkrankung“ nicht mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlich verlaufenden Erkrankung in der Bewertung vergleichbar sein muss.“⁵⁰

Das Bundessozialgericht hat in weiteren Entscheidungen das Kriterium der „begründeten Aussicht auf einen Behandlungserfolg“ konkretisiert: Wenn Forschungsergebnisse vorlägen, die erwarten lassen, dass das jeweilige Arzneimittel für die entsprechende Indikation zugelassen werden könne, dann könne von hinreichenden Erfolgsaussichten eines Arzneimittels ausgegangen werden (BSG, Urteil vom 26.09.2006, B 1 KR 14/06 R). Dies sei dann der Fall, wenn entweder die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt worden ist und Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III veröffentlicht worden sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen oder wenn außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht worden sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungs-

⁵⁰ Brucklacher U, Brockmeyer NH, Riedel C. Off-label-Use und G-BA Rechtliche Rahmenbedingungen für Off-label-Use. Der Hautarzt. 2013;64(10):736–42.

gebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen, aufgrund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht (BSG, Urteil vom 26.09.2006, B 1 KR 14/06 R).

„Hiermit hat das Bundessozialgericht den Off-label-Use, bei dem eine Erstattung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung in Betracht kommt, auf wissenschaftliche Erkenntnisse eingeeengt, die im Wesentlichen die gleiche Qualität aufweisen, wie es im Rahmen eines Zulassungsverfahrens erforderlich wäre. Die Kriterien für eine im Rahmen der GKV zulässige Off-label-Verordnung sind daher hoch.

Da Off-label-Verordnungen häufig auch mit hochpreisigen Arzneimitteln vorgenommen werden, drohen den betroffenen Ärzten zum Teil Forderungen in nicht unerheblicher Höhe durch Kassenärztliche Vereinigungen bzw. die Krankenkassen.“⁵⁰

Zusammenfassend haben sich für Ärzte, die ein Medikament zu Lasten der GKV off-label verschreiben wollen, drei Vorgehensweisen herauskristallisiert:

- 1.) Der Arzt verschreibt das Arzneimittel regulär zu Lasten der Krankenkasse und geht damit automatisch das Risiko eines Regresses ein.
- 2.) Der Arzt verschreibt das Medikament auf einem sogenannten „grünen Rezept“, das zur Verschreibung von Medikamenten genutzt wird, die von den gesetzlichen Krankenkassen nicht erstattungsfähig sind. In diesem Fall muss der Patient die Kosten für das Arzneimittel zunächst selbst übernehmen und anschließend gegebenenfalls bei seiner Krankenkasse die Rückerstattung beantragen.
- 3.) Der Arzt beantragt vor der Verschreibung in einem Schreiben an die Krankenkasse die Übernahme der Arzneimittelkosten mit Verweis auf eine fehlende Therapiealternative, bzw. beantragt bei der Krankenkasse eine schriftliche Zusicherung, dass diese kein Verfahren wegen „sonstigen Schadens“ einleiten werden. Laut §13 Abs. 3a SGB V ist die

Krankenkasse zu einer Stellungnahme innerhalb von drei bis fünf Wochen verpflichtet:

„Kann eine Krankenkasse über einen Antrag auf Leistungen nicht innerhalb von drei Wochen nach Antragseingang oder in Fällen, in denen eine gutachtliche Stellungnahme, insbesondere des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung eingeholt wird, nicht innerhalb von fünf Wochen nach Antragseingang entscheiden, teilt sie dies den Leistungsberechtigten unter Darlegung der Gründe rechtzeitig schriftlich mit. Beschaffen sich Leistungsberechtigte nach Ablauf der Frist eine erforderliche Leistung selbst, ist die Krankenkasse zur Erstattung der Kosten in der entstandenen Höhe verpflichtet.“

Allerdings widerspricht einem Antrag auf Kostenübernahme §29 Abs. 1 des Bundesmantelvertrags der Ärzte:

„Die Verordnung von Arzneimitteln liegt in der Verantwortung des Vertragsarztes. Die Genehmigung von Arzneimittelverordnungen durch die Krankenkasse ist unzulässig.“

7 Expertengruppe Off-Label

Als Reaktion auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 und als erster Ansatz zur Lösung der Off-Label-Use-Problematik wurde in Deutschland die „Expertengruppe Off-Label“ des Bundesministeriums für Gesundheit eingerichtet. Dazu heißt es in der Pressemitteilung des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) vom 18. September 2002:

„Die Einrichtung der Expertengruppe erfolgt im breiten Konsens mit der medizinischen Wissenschaft, mit der Ärzteschaft und den Krankenkassen. Damit werden die Voraussetzungen dafür geschaffen, dass für die Patientinnen und Patienten frühzeitig innovative Arzneimitteltherapien entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Verfügung stehen.

*Aufgabe der Expertengruppe wird es sein, festzustellen, in welchen Fällen für die Behandlung von schweren Krankheiten auch Arzneimittel eingesetzt werden können, die für diese Erkrankung noch keine Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz haben (Off-Label-Anwendungen). Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sind entsprechende wissenschaftliche Belege Voraussetzung für eine Kostenübernahme von Off-Label-Arzneiverordnungen in der vertragsärztlichen Versorgung durch die Krankenkassen. Die Expertengruppe wird zunächst für Anwendungen im Bereich der Krebstherapie eingerichtet. Falls erforderlich, kann ihre Tätigkeit zu einem späteren Zeitpunkt auch auf weitere Krankheitsarten ausgeweitet werden.“*⁵¹

Nach §1 Absatz 2 des Erlasses des BMG vom 21.10.2009, der mit Wirkung vom 01. Januar 2010 in Kraft getreten ist, hat die Expertengruppe Off-Label folgende Aufgaben:

⁵¹ Pressemitteilung des BMG am 18.09.2002. Die Expertengruppen Off-Label - Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs Beschlusses [Internet]. 2002 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/Historie/historie-startseite.html>

1. Abgabe von Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind. Die Bewertungen sind in geeigneten Zeitabständen zu überprüfen und erforderlichenfalls an die Weiterentwicklung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis anzupassen.
2. Auskunftserteilung gegenüber dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Gemeinsamen Bundesausschuss zu Fragen des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind.

Derzeit (Stand Februar 2017) hat das BMG Expertengruppen zu folgenden Themen berufen:

- Onkologie
- Neurologie/Psychiatrie
- Innere Medizin ⁵²

Nach §35 c SGB V beruft das Bundesministerium für Gesundheit die Expertengruppe Off-Label ein, die am Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) angesiedelt ist. Das Nähere zur Organisation der Expertengruppe regelt eine Geschäftsordnung, der vom BMG zugestimmt werden muss. Der Expertengruppe werden vom BMG Substanzen zur Bewertung vorgelegt. Nach Einholung eines externen Gutachtens bewertet die Gruppe die Eignung der Substanz für einen zugelassenen Off-Label-Use und leitet diese Ergebnisse zum aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse dem G-BA weiter. Der G-BA legt dann fest, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Die Arzneimittel werden dann entsprechend der Entscheidung des G-BA in die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie entweder in Teil A (verordnungsfähig) oder Teil B (nicht verordnungsfähig) aufgelistet. Voraussetzung für die Verordnungsfähigkeit ist dann auch die Zustimmung der jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer zu der Aufnahme der entsprechenden

⁵² BfArM. Expertengruppen Off-Label [Internet]. 2016 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/_node.html

Indikation als bestimmungsgemäßer Gebrauch nach §84 AMG, da diese dann auch die Haftung für den Einsatz des Arzneimittels im zugelassenen Off-Label-Use übernehmen müssen (vgl. hierzu Kapitel 5.1 dieser Arbeit). Es muss also im Einzelfall geprüft werden, welche Firmen der Off-Label-Verordnung des jeweiligen Medikaments zugestimmt haben und welche nicht.⁵³ Da Fragestellungen zu Off-Label-Use häufig nur für eine begrenzte Zeit aktuell sind, kann es dazu kommen, dass bereits zum Zeitpunkt des Beschlusses oder kurz danach eine Überarbeitung der Empfehlungen unter Einbeziehung aktueller Forschungsergebnisse notwendig werden kann. Brucklacher et al. schreiben, dass

„vorseiten der Fachgesellschaften vielfach der Wunsch geäußert wurde, eigene Bearbeitungsaufträge direkt erteilen zu können, da nach Auffassung der Fachgesellschaften ein hoher medizinischer Bedarf bestehe. Aufgrund der rechtlichen Konstruktion können Fachgesellschaften zwar keine Anträge direkt einbringen, allerdings besteht die Möglichkeit, diese über die geeigneten Mitglieder des G-BA, z.B. die Kassenärztliche Bundesvereinigung oder die Deutsche Krankenhausgesellschaft, einzubringen.“⁵⁰

In Einzelfällen erfolgt die Begutachtung durch den MDK (Medizinischen Dienst der Krankenversicherungen). Die Entscheidung über die Leistungsgewährung erfolgt allerdings durch die Krankenkasse selbst. Die Begutachtung erfolgt anhand folgenden Rasters:

⁵³ Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Beschluss des G-BA: Verapamil beim Clusterkopfschmerz off-label verordnungsfähig [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.dgn.org/neuronews/2257-beschluss-des-g-ba-verapamil-beim-clusterkopfschmerz-off-label-verordnungsfahig>

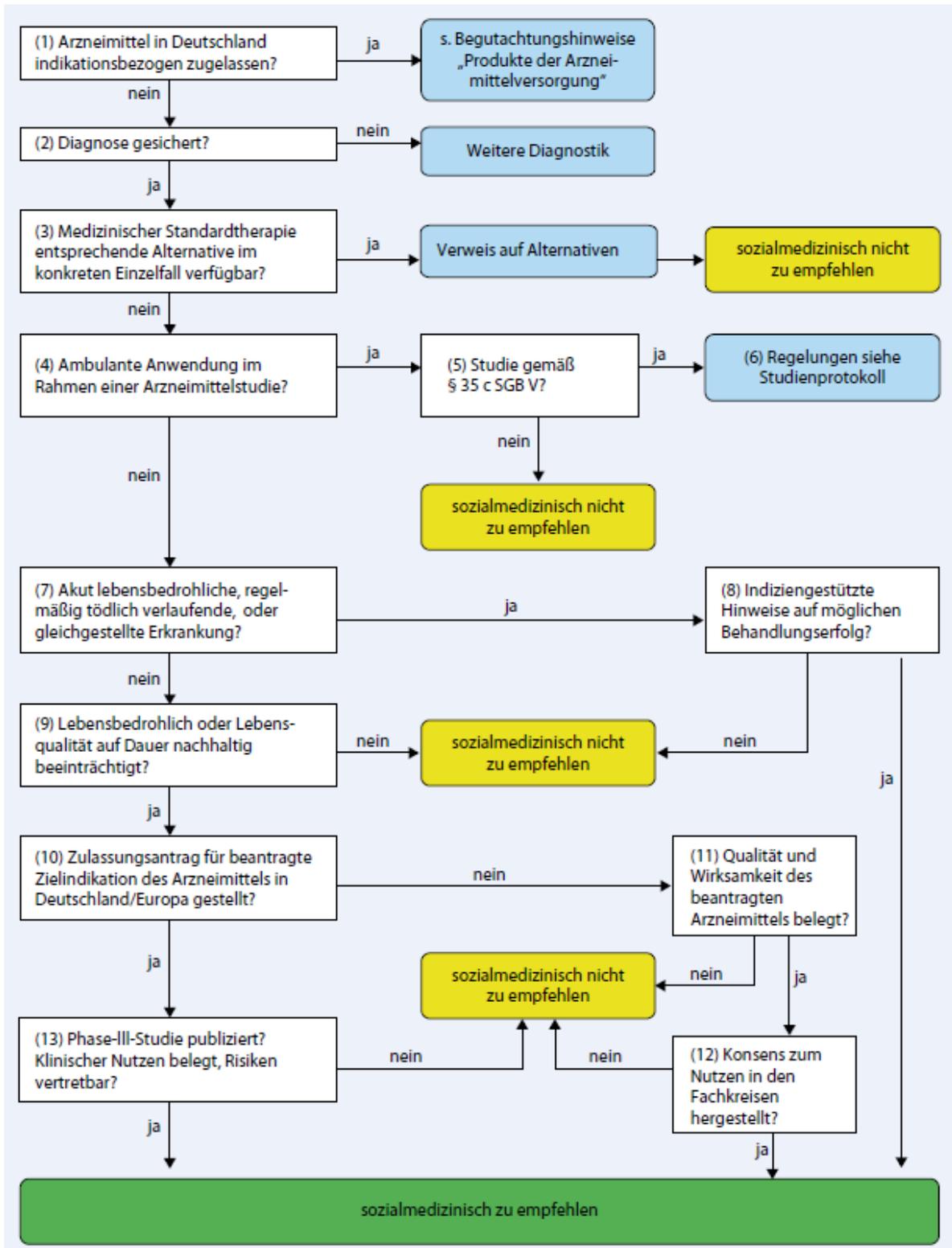


Abbildung 1: Raster des MDK zur Begutachtung eines Off-Label-Use aus sozialmedizinischer Sicht⁵⁴

⁵⁴ Grell L, Rieger M. Off-Label-Therapie aus der Perspektive des MDK. Z Rheumatol. 2012;71(2):101–7.

Die Kenntnis über die Vorgehensweise des MDK kann für den Arzt hilfreich sein, um die Erfolgsaussichten bei einem Antrag auf Kostenübernahme durch die Krankenkasse einschätzen zu können. Einer der häufigsten Ablehnungsgründe des MDK ist beispielsweise, dass es bereits zugelassene Alternativen gibt.(54)

8 Lösungsansätze anderer europäischer Länder

Im Rahmen eines Projektes „Vergleichende Untersuchung des Off-label-, Unlicensed- und Compassionate-Use in ausgewählten Industriestaaten“ des Arbeitskreises von Prof. Dr. Schweim wurden bereits die Herangehensweisen an das Problem „Off-Label-Use“ verschiedener Länder herausgearbeitet und verglichen. Basierend darauf soll in dieser Arbeit erneut besonders auf die Lösungsansätze in Großbritannien und Frankreich eingegangen werden. Dazu wird zunächst ein Überblick über die jeweiligen Gesundheitssysteme gegeben. Im Anschluss wird in Kapitel 12 im Rahmen der Expertenbefragung erörtert, inwiefern die Ansätze auch in das deutsche Gesundheitssystem implementierbar wären.

8.1 Großbritannien

8.1.1 Übersicht über das britische Gesundheitssystem

Das Gesundheitssystem im Vereinigten Königreich ist ein zentralistisch organisiertes System, das allen Bürgern eine medizinische Grundversorgung garantiert. Die wichtigste Zielsetzung des britischen Gesundheitssystems ist die gleiche Behandlung für alle Bürger, die sogenannte „Equity“.⁵⁵ Die wesentliche Rechtsgrundlage ist der National Health Service Act aus dem Jahr 1977, der die wichtigsten Veränderungen im „1990 Act“, dem „1995 Act“ und dem Primary Care Act 1997 erfahren hat.

Zuständig für das Gesundheitswesen ist das Gesundheitsministerium, das Department of Health, welches den nationalen Gesundheitsdienst, den National Health Service (NHS), überwacht und für die Finanz- und Ressourcenverwaltung verantwortlich ist. Es bestimmt die Richtlinien der Gesundheitspolitik, erlässt Leitlinien für die Regionalbehörden und ist gegenüber dem Parlament für die Funktionsweise und die Mittelverwendung des NHS verantwortlich. Dem NHS unterstehen nahezu alle Gesundheitsdienste. Über 90% der britischen Ärzte arbeiten im Rahmen des NHS und 95% der Krankenhausbetten gehören zum

⁵⁵ Susanne Tiermann. Gesundheitssysteme in Europa - Experimentierfeld zwischen Staat und Markt: Frankreich, Niederlande, Schweiz, Schweden und Großbritannien - Analyse und Vergleich. Schriftenreihe. 2006. Akademische Verlagsgesellschaft AKA.

nationalen Gesundheitsdienst.^{55,56} Der NHS ist regional in den NHS England, NHS Northern Ireland, NHS Scotland und NHS Wales unterteilt.⁵⁷

Finanziert wird das Gesundheitswesen zu mehr als 80% aus Steuereinnahmen. Der restliche Anteil besteht aus Sozialabgaben und diversen Gebühren.⁵⁵ Laut Das englische NHS hat ein Budget von ca. 100 Milliarden Euro.⁵⁸ Der NHS ist mit über 1,7 Millionen Angestellten der größte, nicht militärische Arbeitgeber Großbritanniens. 1,3 Millionen davon arbeiten alleine für den englischen NHS.⁵⁷

Im Jahr 1999 wurde das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) als unabhängige Institution gegründet. Ziel war es, die Gesundheitsversorgung durch das NHS einheitlicher zu gestalten. Nach der Fusion mit der Health Development Agency im Jahr 2005, begann das NICE mit der Erstellung von Richtlinien, mit dem Ziel der Förderung der Gesundheit der britischen Bevölkerung. Seitdem erlässt das NICE Richtlinien in den Bereichen:

- Nutzung der Gesundheitstechnik innerhalb der NHS
- Klinische Praxis
- Richtlinien für Angestellte im öffentlichen Dienst zur Gesundheitsförderung und Vorbeugung von Krankheiten

Seit 2005 muss der NHS in England und Wales für Arzneimittel und Behandlungen, die vom NICE empfohlen wurden, aufkommen.⁵⁹

8.1.2 Off-Label-Use in Großbritannien

In Großbritannien erteilt die Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) die Marktzulassung für Arzneimittel. Es ist grundsätzlich illegal,

⁵⁶ Rhein Hessische Patienteninformation. Das Gesundheitssystem in Großbritannien [Internet]. 2004 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://gesundheitsseiten.de/start.php?nas=I,0350,0200>

⁵⁷ NHS. The NHS in England [Internet]. 2016 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.nhs.uk/NHSEngland/thenhs/about/Pages/overview.aspx>

⁵⁸ NHS England. Our 2015/2016 annual report [Internet]. 2016 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/07/nhse-annual-report-201516.pdf>

⁵⁹ NICE. About NICE [Internet]. 2016 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.nice.org.uk/aboutnice/about_nice.jsp

ein Arzneimittel ohne Marktzulassung zu vertreiben. Es ist dem Arzt jedoch in Einzelfällen möglich, ein Arzneimittel außerhalb seiner Zulassung zu verschreiben, wenn dies für den individuellen Patienten medizinisch gesehen notwendig ist. Der NHS Trust Tees, Esk and Wear Valleys hat eine Leitlinie für Ärzte erstellt, die im Fall einer nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung befolgt werden soll.⁴³ Auch wenn diese Leitlinie nicht rechtlich bindend ist, stellt sie dennoch eine Handlungsempfehlung dar, die bei Gerichtsentscheidungen zu haftungsrechtlichen Fragen des Öfteren herangezogen wird.¹⁹ Außerdem hat der General Medical Council (GMC) eine Handlungsempfehlung für Ärzte erstellt, die eine Hilfestellung bei der Verschreibung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung darstellt.⁶⁰ Des Weiteren hat das NICE eine Liste mit dem gesicherten Stand der Wissenschaft zu ausgewählten Arzneimitteln, die off-label angewandt werden, veröffentlicht.⁶¹

8.1.2.1 NHS – Guideline for Unlicensed and Off-Label Use of Medicines

Die Guideline for Unlicensed and Off-Label Use of Medicines wurde im Jahr 2013 von dem Qualitäts- und Sicherheitskommittee (Quality and Assurance Committee) des Trust-Vorstandes ratifiziert. Sie stellt eine Leitlinie für den Gebrauch von Arzneimitteln dar, die entweder keine Zulassung in Großbritannien besitzen oder außerhalb ihrer Zulassung verwendet werden. Die Leitlinie enthält Definitionen der Begriffe Unlicensed- und Off-Label-Use, eine Empfehlung für Ärzte zu der Vorgehensweise beim Verschreiben von Arzneimittel im Off-Label-Use oder Unlicensed-Use, sowie eine Liste mit Arzneimitteln, deren Off-Label-Use oder Unlicensed-Use geprüft und genehmigt wurde. Des Weiteren enthält sie spezielle Leitlinien, die unter anderem den Off-Label-Use von Arzneimitteln in pädiatrischen und geriatrischen Bereichen betreffen.

In dieser Leitlinie wird Off-Label-Use definiert als:

⁶⁰ General Medical Council. Good practice in prescribing and managing medicines and devices [Internet]. 2013 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.gmc-uk.org/Prescribing_guidance.pdf_59055247.pdf

⁶¹ NICE. Evidence summaries [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/process/pmg31/chapter/introduction>

“A drug which has a marketing authorisation but is used for a condition, at a dose, via a route or for an age that is not listed in the Summary of Product Characteristics for that drug.”⁴³

(Die Anwendung eines Arzneimittels, für das es eine Marktzulassung gibt, aber für eine Indikation, in einer Dosierung, auf einem Applikationsweg oder für eine Altersgruppe angewandt wird, die nicht in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgelistet ist.)

Es wird außerdem eine Veränderung der Formulierung des Arzneimittels zur Ermöglichung einer enteralen Verabreichung als Off-Label-Use bezeichnet.

Zu Handlungsempfehlungen bei der off-label Verschreibung von Arzneimitteln werden einerseits die Empfehlungen des General Medical Council und andererseits die Empfehlungen Royal College of Psychiatrists zitiert.⁶² Besonderer Wert wird hierbei auf die Aufklärung des Patienten gelegt. Laut Abschnitt 2 §12 Abs. 4 des Consumer Protection Acts ist der Arzt verantwortlich für die Aufklärung des Patienten.⁶³ Bei einer nicht ausreichenden Aufklärung und damit ungültigen Einwilligungserklärung handelt der Arzt rechtswidrig. Im Anhang der Leitlinie befindet sich ein vorgefertigtes Informationsblatt für Patienten und Betreuer, das über die Zulassung von Arzneimitteln und über Unlicensed- und Off-Label-Use informiert. Neben dem Informationsblatt und der Packungsbeilage zu dem verabreichten Medikament muss der Patient außerdem über den Unterschied der Anwendung des Medikamentes im Off-Label-Use zu der herkömmlichen Anwendung nach Packungsbeilage informiert werden.

Die Leitlinie befasst sich ferner mit der Frage der Haftung bei Schäden des Patienten durch die nicht zugelassene Arzneimittelanwendung. Bei Schäden, die nicht durch einen qualitativen Mangel des Arzneimittels entstanden sind, haftet nicht der Hersteller, sondern der Arzt. Der Trust übernimmt jedoch in Fällen, bei denen die Vorgaben der Leitlinie korrekt eingehalten wurden, die Haftung bei der nicht zugelassenen Anwendung von Arzneimitteln. Der Arzt ist sogar dazu verpflichtet, ein Arzneimittel off-label anzuwenden, wenn dies dem neuesten

⁶² Royal College of Psychiatrists. Use of licensed medicines for unlicensed applications in psychiatric practice. Psychiatric Bulletin. 2007; 31(7).

⁶³ The Consumer Protection Act [Internet]. 1987 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1987/43/pdfs/ukpga_19870043_en.pdf

Stand der Forschung entspricht.¹⁹ Bei einem Unlicensed- oder Off-Label-Use bei Kindern spezifiziert die Leitlinie, dass der Trust die Haftung übernimmt, sofern das Arzneimittel in dem British National Formulary (BNF) oder der in der Leitlinie angehängten Liste von Arzneimittel gelistet und entsprechend den dort vorgegebenen Indikationen, Dosierungen und Altersvorgaben angewandt wird. Sollte ein davon abweichender Gebrauch notwendig sein, so übernimmt der Trust die Haftung, wenn der Arzt sich an die empfohlene Vorgehensweise der Leitlinie hält und dies deutlich in den Patientenunterlagen dokumentiert.

Die Leitlinie ist zwar für den Trust nicht rechtlich bindend, wird jedoch häufig bei Gerichtsentscheidungen zu Rate gezogen.¹⁹

Der GMC beschreibt in der “Good practice in prescribing and managing medicines and devices”, wie der verschreibende Arzt im Falle einer nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung vorzugehen hat:

„When prescribing an unlicensed medicine you must:

- *be satisfied that there is sufficient evidence or experience of using the medicine to demonstrate its safety and efficacy*
- *take responsibility for prescribing the medicine and for overseeing the patient’s care, monitoring, and any follow up treatment, or ensure that arrangements are made for another suitable doctor to do so*
- *make a clear, accurate and legible record of all medicines prescribed and, where you are not following common practice, your reasons for prescribing an unlicensed medicine.*

You must give patients (or their parents or carers) sufficient information about the medicines you propose to prescribe to allow them to make an informed decision.

Some medicines are routinely used outside the terms of their licence, for example in treating children. In emergencies or where there is no realistic alternative treatment and such information is likely to cause distress, it may not be practical or necessary to draw attention to the licence. In other cases, where prescribing unlicensed medicines is supported by

authoritative clinical guidance, it may be sufficient to describe in general terms why the medicine is not licensed for the proposed use or patient population.

You must always answer questions from patients (or their parents or carers) about medicines fully and honestly. If you intend to prescribe unlicensed medicines where that is not routine or if there are suitably licensed alternatives available, you should explain this to the patient, and your reasons for doing so.”⁶⁰

(Bei einer nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung müssen Sie folgendermaßen vorgehen:

- Stellen Sie sicher, dass es ausreichende wissenschaftliche Erkenntnisse oder Erfahrungsberichte zu der entsprechenden Arzneimittelanwendung gibt, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten
- Übernehmen Sie die Verantwortung für die Verschreibung und für die Kontrolle der Patientenversorgung, des Monitorings und des Follow-Ups oder stellen Sie sicher, dass ein anderer fähiger Arzt dies übernimmt
- Dokumentieren Sie die verschriebenen Medikamente und die Gründe für eine eventuelle Abweichung von der Standardtherapie und Ihre Gründe für die Wahl einer nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung.
- Sie müssen dem Patienten (oder seinen Eltern oder Pflegern) ausreichende Informationen über das verschriebene Arzneimittel zur Verfügung stellen, um zu gewährleisten, dass sie eine fundierte Entscheidung treffen können.

Manche Arzneimittel werden routinemäßig außerhalb ihrer Zulassung angewandt, beispielsweise bei der medikamentösen Behandlung von Kindern. Bei Notfällen, oder in Fällen, bei denen es keine realistische alternative Behandlungsmöglichkeit gibt, und bei denen eine entsprechende Information voraussichtlich zu unnötigen Verunsicherungen führen würde, kann ein Hinweis auf die Zulassung hinderlich bei der Behandlung sein. In anderen Fällen, bei denen die nicht zugelassene

Arzneimittelanwendung durch maßgebliche Leitlinien unterstützt wird, kann es ausreichend sein, allgemein zu erörtern, warum das Arzneimittel nicht für die jeweilige Indikation oder Altersgruppe zugelassen ist.

- Alle Fragen der Patienten müssen vollständig und ehrlich beantwortet werden. Wenn sie vorhaben, ein nicht zugelassenes Arzneimittel zu verschreiben, das nicht standardmäßig angewandt wird oder für das es passende zugelassene Alternativen gibt, müssen Sie dies dem Patienten erklären und ihre Gründe dafür darlegen.)

8.2 Frankreich

8.2.1 Übersicht über das französische Gesundheitssystem

In dem World Health Report aus dem Jahr 2000 erklärte die Weltgesundheitsorganisation WHO, dass

*„Frankreich unter den 191 untersuchten Ländern das beste Gesundheitssystem habe.“*⁶⁴

Die Länder wurden nachfolgenden Kriterien beurteilt:

- Allgemeiner Gesundheitszustand der Bevölkerung
- Ungleichheit der Gesundheit innerhalb der Gesellschaft
- Grad der Zufriedenheit von Menschen mit unterschiedlichem ökonomischen Status mit dem Gesundheitssystem
- Verteilung der finanziellen Belastung⁶⁴

Gleichzeitig ist das französische Gesundheitssystem mit 11,2% des Bruttoinlandprodukts im Jahr 2008 das teuerste in Europa.⁶⁵ Es ist auch das Land mit dem quantitativ höchsten Arzneimittelverbrauch und den höchsten Arzneimittelkosten pro Person.⁶⁵

⁶⁴ World Health Organization. World Health Organization Assesses the World's Health Systems [Internet]. 2000 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.who.int/whr/2000/media_centre/press_release/en

⁶⁵ Genin I. Country report: The healthcare market in France [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.pmlive.com/pharma_intelligence/country_report_the_healthcare_market_in_france_420734#1

In Frankreich gibt es ein staatliches Sozialversicherungssystem, das stark zentralisiert ist. Hierzu gehören die Krankenversicherung, die Altersvorsorge, die Arbeitsunfallversicherung und die Familienbeihilfeversicherung. Im Jahr 2016 wurde in Frankreich die „Protection universelle maladie“ eingeführt, die die "Couverture maladie universelle" ersetzt und Franzosen mit geringem Einkommen Anspruch auf einen allgemeinen Gesundheitsschutz bietet.⁶⁶ Die Krankenkassen übernehmen den Großteil der Kosten des Gesundheitswesens (75.5%).⁶⁵ Der restliche Selbstbehalt (ticket modérateur) muss vom Patienten übernommen werden.⁶⁷ 90% der Versicherten haben eine private Zusatzversicherung, die diesen Selbstbehalt übernimmt.⁶⁶

8.2.2 Off-Label-Use in Frankreich

Am 29. Dezember 2011 wurde in Frankreich das Gesetz Nummer 2011-2012 erlassen, welches eine grundlegende Veränderung im regulatorischen Umgang mit Off-Label-Use mit sich brachte. Zuständig für die Regulierung des Off-Label-Use ist in Frankreich die Nationale Agentur der Sicherheit von Medikamenten und Gesundheitsprodukten („Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé“, ANSM), welche seit Mai 2012 die „Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé“ (AFSAPPS) ersetzt. Sie ist dem französischen Gesundheitsministerium unterstellt. Die Kernaufgaben der ANSM sind:

- Die Umsetzung des Gesetzes vom 29. Dezember 2011
- Sicherstellung eines gerechten Zugangs zu Innovationen für alle Patienten
- Gewährleistung der Sicherheit von Arzneimitteln von der Entwicklung bis zur Zulassung⁶⁸

⁶⁶ Direction de l'information légale et administrative. Qu'est-ce que la protection universelle maladie (Puma) [Internet]? 2017. [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34308>

⁶⁷ ameli.fr. Le ticket modérateur. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/reste-charge/ticket-moderateur>

⁶⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'ANSM, Agence d'Évaluation, d'Expertise et de Décision [Internet]. 2017. [zitiert am 12.09.2017]. URL: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)

Ausschlaggebend für diese neue Gesetzgebung war ein Skandal um das Arzneimittel Mediator von der Firma Sevier. Mediator beinhaltet den Wirkstoff Benfluorex, ein Fenfluramin-Derivat, das in Frankreich zur Gewichtsreduktion und zur Behandlung der Hypertriglyceridämie bei Diabetes mellitus Typ II zugelassen war.⁶⁹ Neben der Anwendung bei Diabetes mellitus Typ II wurde Mediator jedoch häufig off-label zur Gewichtsreduktion angewandt.⁶⁹ Obwohl es bereits im Jahr 2003 deutliche Hinweise darauf gab, dass das Benfluorex im Zusammenhang mit tödlich verlaufenden Herzklappenschäden steht,⁷⁰ wurde Mediator erst im Jahr 2009 in Frankreich vom Markt genommen.⁷¹ In der Zeit zwischen der Zulassung im Jahr 1976 bis zur Marktrücknahme 2009 starben geschätzt über 1300 Patienten an den Folgen der Einnahme von Mediator.⁷¹

8.2.2.1 Recommandations Temporaires d'Utilisation

Um die Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu gewährleisten, eine bessere Abwägung möglicher Risiken gegen den Nutzen einer nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung zu ermöglichen und um mehr Informationen über Anwendungen bestimmter Arzneimittel außerhalb ihrer Zulassung zu gewinnen, erließ die französische Regierung im Dezember 2012 ein Gesetz, das durch die „Recommandations Temporaires d'Utilisation“ (RTU) erstmals einen gesetzlichen Rahmen für Arzneimittelanwendungen außerhalb der Zulassung schuf. Diese Regelung gilt nur für Arzneimittel, die bereits eine Zulassung in Frankreich haben. Das Dekret 2012-742 vom Mai 2012 spezifiziert die Bedingungen, unter welchen die französische Nationale Agentur der Sicherheit von Medikamenten und Gesundheitsprodukten (ANSM) eine solche temporäre Empfehlung aussprechen kann.⁷² Das neue Gesetz verpflichtet pharmazeutische Unternehmer außerdem dazu, nicht zulassungskonforme Anwendungen ihres Arzneimittels eng zu überwachen und jeden Off-Label-Use umgehend der ANSM zu melden. Sie müssen alle notwendigen Maßnahmen ergreifen um Ärzte

⁶⁹ Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's New Framework for Regulating Off-Label-Use. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1279–9.

⁷⁰ Ribera JR, Muñoz RC, Ferrando NA, Sahún NB, Cels AC. Valvular Heart Disease Associated with Benfluorex. *Rev Española Cardiol.* 2003;56(2):215–6.

⁷¹ Nainggolan L. Over 1300 Deaths in Mediator Scandal in France. *Medscape.* 2012.

⁷² Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Temporary Recommendation for Use (RTUs) [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://ansm.sante.fr/content/download/45542/590551/version/1/file/RTU-english.pdf6>

umfassend zu informieren, damit Off-Label-Use, wo möglich, vermieden wird. Es ist ihnen außerdem verboten nicht zugelassene Indikationen zu bewerben.⁶⁹

Wichtig ist eine Abgrenzung der RTUs zu den „Autorisations Temporaires d'Utilisation“ (ATU), welche bei in Frankreich (noch) nicht zugelassenen Arzneimittel im Rahmen eines Compassionate-Use angewandt werden. Die ATUs wurden im Jahr 1994 eingeführt und in individuelle ATUs, die für einen namentlich genannten Patienten zugelassen wurden und in Kohorten ATUs, die für eine begrenzte Anzahl von Personen zugelassen wurden, unterteilt.⁷³

ATUs werden für eine begrenzte Zeit und unter folgenden Auflagen erteilt:

- Es muss sich um eine ernste oder seltene Erkrankung handeln
- Es darf keine zugelassene Therapiealternative in Frankreich verfügbar sein
- Das Arzneimittel muss eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung haben⁷³

Die ANSM schreibt zu RTUs:

„Eine RTU wird von der ANSM erteilt, wenn die zwei nachfolgenden Bedingungen erfüllt werden:

- *Es gibt einen nicht erfüllten therapeutischen Bedarf, es gibt also beispielsweise keine alternative zugelassene Therapieoption oder Kohorten ATU zu der jeweiligen Indikation und*
- *anhand der vorhandenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels kann eine günstige Nutzen-Risiko-Bewertung angenommen werden.*

Eine RTU soll also die beiden folgenden Ziele verfolgen:

1. *den Off-Label-Use von Arzneimitteln durch eine objektive Bewertung des therapeutischen Nutzens unter Miteinbeziehung des Risikos für die Patienten sicherer zu machen*

⁷³ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Temporary Authorisations for Use [Internet]. 2001 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://agence-tst.ansm.sante.fr/html/pdf/5/atu_eng.pdf

2. sicherzustellen, dass der jeweilige pharmazeutische Unternehmer das Monitoring der behandelten Patienten implementiert.

Ein RTU fördert also die Erlangung neuer Kenntnisse über ein Arzneimittel und ermutigt den pharmazeutischen Unternehmer zur Erweiterung bestehender Indikationen.“⁷²

Die ANSM kann von verschiedenen Institutionen auf die Notwendigkeit einer RTU aufmerksam gemacht werden, wie beispielsweise von dem Gesundheitsministerium, Krankenkassen, Referenzzentren für seltene Erkrankungen oder auch Patientenorganisationen.^{69,72}

Emmerich et al. beschreiben die Entstehung eines RTUs wie folgt:

„Nachdem die ANSM die Informationen über den Off-Label-Use in der jeweiligen Indikation vom Hersteller und aus wissenschaftlichen Studien überprüft hat und die Notwendigkeit einer RTU für das jeweilige Arzneimittel anerkannt hat, wird zwischen der ANSM und dem Zulassungsinhaber ein formeller Vertrag geschlossen. In diesem Vertrag werden die Patientenüberwachung, die zu sammelnden Informationen zu Sicherheit und Wirksamkeit, die Nutzungsbedingungen, sowie der Zeitplan für die Berichterstattung an die ANSM geregelt. Die Kosten des Follow-Ups werden vom pharmazeutischen Unternehmer getragen, die Durchführung kann jedoch von spezialisierten Einrichtungen oder Referenzzentren übernommen werden. Dieses Monitoring bezieht sich ausschließlich auf den Off-Label-Use, der in der RTU spezifiziert wurde. Wenn die ANSM eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit feststellt, kann sie die RTU modifizieren, aussetzen oder aufheben.“⁶⁹

RTUs werden für jedes Arzneimittel nur einmal für eine Dauer von drei Jahren erteilt. Die Krankenkassen übernehmen dann die Kosten für die Behandlung in der entsprechenden Indikation. Vor der Autorisierung einer RTU prüft ein Expertenkomitee die Qualität der wissenschaftlichen Informationen zu dem jeweiligen Off-Label-Use: Goldstandard sind kontrollierte Studien, doch können in einzelnen Fällen auch qualitativ hochwertige epidemiologische Studien ausreichend sein. Wenn nur anekdotische Evidenz oder qualitativ fragwürdige

Studien verfügbar sind, müssen noch weitere klinische Studien für die Gewährung einer RTU durchgeführt werden. Das Komitee wägt auch die Anwendungsrisiken unter Einbeziehung von Risikogruppen wie Schwangeren oder geriatrischen Patienten ab Erteilung der RTU ab und bestimmt anhand dessen auch die erlaubte Anwendungsdauer.⁶⁹ Die Erteilung einer RTU hängt auch maßgeblich von der Schwere und der Häufigkeit einer Erkrankung, sowie dem Sicherheitsprofil des Arzneimittels ab.⁷²

Der pharmazeutische Unternehmer muss der ANSM innerhalb von drei Monaten auf Anfrage die folgenden Informationen zu dem Medikament, für das eine RTU erteilt werden soll, zur Verfügung stellen:

- alle klinischen und nicht klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments bei entsprechender off-label Anwendung
- Eine Aufzählung aller laufenden und geplanten klinischen Studien zu der betroffenen Indikation
- Die geschätzte Anzahl an Patienten, die in Frankreich betroffen sind
- Eine Kopie aller Zulassungen in anderen Ländern für die jeweilige Indikation mit dem letzten Periodic Safety Update Report (PSUR) oder eine Kopie der Ablehnung eines entsprechenden Zulassungsantrages.⁷²
-

Weitere Informationen erhält die ANSM auf Anfrage von Referenzzentren für seltene Krankheiten, oder, wenn es sich um eine Krebserkrankung handelt, von dem Institut National Du Cancer (INCA), dem nationalen Institut für Krebserkrankungen.

Nachdem die ANSM eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz für den Off-Label-Use festgestellt hat erteilt sie die RTU. Diese, und ihre Updates, werden dann an den Gesundheitsminister, an die Krankenkassen, den französischen Wirtschaftsausschuss für Gesundheitsprodukte CEPS, einschlägige Berufsverbände und Fachgesellschaften, sowie unter Umständen an das jeweilige Referenzzentrum für seltene Krankheiten und das INCA geschickt. Die RTUs werden außerdem auf der ANSM Webseite veröffentlicht.⁷²

Eine erteilte RTU enthält dann:

- Eine Zusammenfassung der wissenschaftlichen Informationen, die zu der Entscheidung eine RTU zu erteilen, geführt haben
- Die Indikation, für die die RTU erteilt wurde
- Die Dosierung und Anwendungsart
- Gegebenenfalls Warnhinweise oder spezielle Kontraindikationen
- Mögliche Nebenwirkungen
- Gegebenenfalls die neue Klassifizierung des Arzneimittels
- Die Gültigkeitsdauer der RTU ⁷²

Im Anhang enthalten die RTUs Informationen zum Monitoring der Patienten. Hier sollte zumindest ein Kriterium aufgelistet sein, an dem die Wirksamkeit des Arzneimittels und der therapeutische Nutzen gemessen werden kann, sowie eine Auflistung der möglichen Nebenwirkungen und Informationen zur Anwendung. Durch das Monitoring soll einerseits festgestellt werden, ob in der Praxis ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis erkennbar ist und andererseits soll die Patientensicherheit zu jedem Zeitpunkt gewährleistet werden.⁷²

Einer der bedeutendsten Vorteile dieses Verfahrens ist, dass durch die Erteilung dieser temporären Zulassungen eine große Menge an Information über den Nutzen und die Risiken, also die Sicherheit und Wirksamkeit, einer nicht-zugelassenen Anwendung eines Arzneimittels gewonnen werden kann. Durch den relativ langen Beobachtungszeitraum von drei Jahren ist es möglich, eine wissenschaftlich fundierte Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen. Mit der Einführung der RTUs ist es gelungen, einerseits dem Bedarf nach schnell verfügbaren neuen Arzneimitteln für bestimmte Indikationen nachzukommen und andererseits die Sicherstellung einer wissenschaftlich fundierten und sicheren Arzneimitteltherapie für die Bevölkerung zu gewährleisten.

Die ANSM macht außerdem sehr deutlich, dass eine RTU es dem pharmazeutischen Unternehmer trotzdem nicht gestattet, die temporär empfohlene Indikation aktiv zu bewerben. Es dürfen weiterhin lediglich zugelassene Indikationen beworben werden, die ANSM kann dem pharmazeutischen Unternehmer jedoch auftragen, Ärzte angemessen mit

Lösungsansätze anderer europäischer Länder

Informationen bezüglich der RTU zur Verfügung zu stellen.⁷² Diese Regelung ermöglicht den Ärzten einen angemessenen Zugang zu Informationen, während gleichzeitig ein unkontrollierter Informationsfluss zu noch nicht wissenschaftlich fundierten Indikationen eines Arzneimittels verhindert wird.

Die RTUs fördern außerdem die Erweiterung der Zulassung um neue Indikationen, da die pharmazeutischen Unternehmen nach der relativ langen Zeit der Anwendungsbeobachtung von drei Jahren Informationen sammeln können, die im Anschluss eine Zulassungserweiterung vereinfachen. Dies macht auf die längere Sicht Off-Label-Use sowohl für Patienten als auch für Ärzte sicherer.

Ein weiterer Vorteil des französischen Ansatzes, besonders im Vergleich zu den deutschen Expertengruppen „Off-Label“, ist, dass ein Antrag auf ein RTU von verschiedenen Institutionen, wie auch Patientenorganisationen eingereicht werden kann.

9 Off-Label-Use Definitionen

Obwohl „Off-Label-Use“ in bestimmten Bereichen der Medizin, wie z.B. der Kinderheilkunde oder der Onkologie, zum sogenannten Goldstandard gehört, gibt es für den Begriff in Deutschland weder eine einheitliche Definition, noch eine uniforme wissenschaftliche und regulatorische Herangehensweise zu diesem Thema.

Jens Göben schreibt zur Entstehung des Begriffs Off-Label-Use:

„Der Begriff selbst hat sich im US-amerikanischen Pharmamarkt entwickelt, wo Arzneimittel größtenteils die entsprechenden Informationen durch den pharmazeutischen Unternehmer lediglich auf den Etiketten tragen, die unmittelbar auf der Primärverpackung aufgebracht sind. Gerade im Bereich der OTC-Präparate sind in den USA Packungsbeilagen oder Umverpackungen regulatorisch nicht vorgeschrieben. „Off-Label-Use“ bedeutet in diesem Zusammenhang also, dass ein Arzneimittel außerhalb der genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen) – wie sie auch in den Informationstexten aufgeführt sind – bei Patienten Anwendung findet.“³²

In den USA wird der Off-Label-Use von der FDA als

„Use for indication, dosage form, dose regimen, population or other use parameter not mentioned in the approved labeling.“

(„Die Anwendung bei einer Indikation, in einer Formulierung oder Dosierung, für eine Population oder die Anwendung mit anderen Parametern, die nicht dem zugelassenen „labeling“ entsprechen.“)

definiert.⁽²⁾ In der EU gibt es in der Directive 2001/83/EC für den Begriff „Labeling“ von Humanarzneimitteln die Definition

„Information auf der unmittelbaren Verpackung oder Umverpackung“.⁷⁴

⁷⁴ European Parliament. Directive 2001/83/EC. 2001.

In einem offiziellen Dokument der EMA in Bezug auf Nebenwirkungen von Arzneimitteln im Off-Label-Use bei Kindern wird der Begriff „Off-Label-Use“ zwar genannt, aber nicht definiert. Auch in der EU Regulation zu Kinderarzneimitteln wird keine eindeutige Definition genannt.

Die American Academy of Pediatrics grenzt den Off-Label-Use zu allen Anwendungen ab, die illegal, unzulässig, kontraindiziert oder investigativ sind.⁷⁵

Im pharmazeutischen Wörterbuch Hunnius ist eine Kontraindikation definiert als:

„Umstand, der die Anwendung eines diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens bei gegebener Indikation in jedem Fall verbietet (absolute Kontraindikation) oder nur unter strenger Abwägung sich dadurch ergebender Risiken zulässt (relative Kontraindikation).“⁷⁶

Aus dieser Definition ergibt sich kein Grund, insbesondere für die relative Kontraindikation, einen Off-Label-Use bei bestehender Gegenanzeige zu verneinen.

Plate et al. haben die Problematik einer fehlenden Definition des Begriffs Off-Label-Use bereits dargestellt und ihrerseits einen Vorschlag für eine mögliche Definition unter Berücksichtigung verschiedener Aspekte der nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung ausgearbeitet:

„Ein Off-Label-Use besteht, wenn die Anwendung zugelassener Arzneimittel zur Krankenbehandlung in den informativen Texten nicht beschrieben oder vorgesehen ist und einer entsprechenden arzneimittelrechtlichen Anpassung, einer Änderungsanzeige oder einer Neuzulassung bedürfte.“⁷⁷

Seit der Entwicklung dieser Definition durch Plate et al. im Jahr 2008 gibt es in Deutschland immer noch keine rechtlich bindende Definition, obwohl in

⁷⁵ American Academy of Pediatrics. Off-Label Use of Drugs in Children. Pediatrics. 2014;133(3).

⁷⁶ Ammon HPT. Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch. 9. Auflage. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2004.

⁷⁷ Plate V, Nies P, Behles C, Schweim HG. Wohin treibt der Off-Label-Use? A&R. 2008;6:261–9.

Fachkreisen die Dringlichkeit der Thematik deutlich zum Ausdruck gebracht wurde.

Die vorgeschlagene Definition wird im Rahmen der Expertenbefragung in Kapitel 12.2.1 im Vergleich zu anderen ausgewählten Definitionen auf ihre Anwendbarkeit und Akzeptanz durch Experten untersucht.

9.1 Abgrenzung zum Unlicensed und Compassionate Use

Beim Verständnis des Begriffes Off-Label-Use ist auch die Abgrenzung zum Unlicensed und Compassionate Use von großer Bedeutung. In Abbildung 2 wird das Verhältnis von Unlicensed-, Compassionate- und Off-Label Use im zeitlichen Verlauf der Arzneimittelzulassung dargestellt:

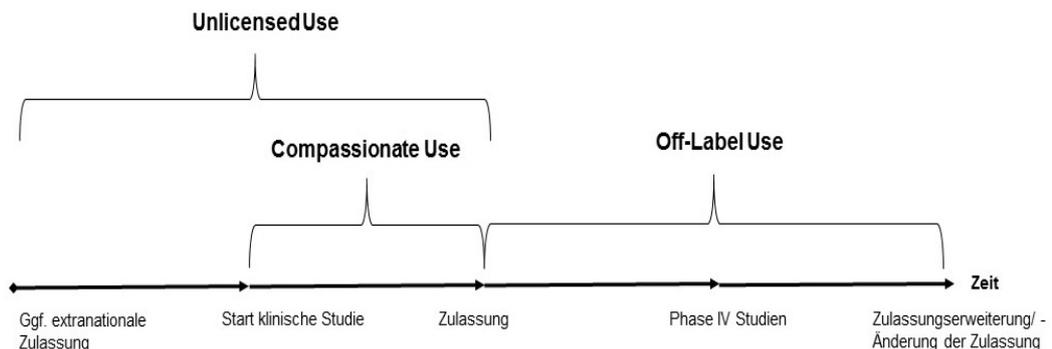


Abbildung 2:
Verhältnis von Unlicensed-, Compassionate- und Off-Label Use im zeitlichen Verlauf der Arzneimittelzulassung

In der Abbildung wird deutlich, dass im Gegensatz zum Unlicense- und Compassionate-Use ein Off-Label-Use immer nur bei einem bereits zugelassenen Arzneimittel stattfinden kann. Vor der Zulassung des Arzneimittels handelt es sich also bei der nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung immer um einen Unlicensed-Use oder um einen Compassionate-Use, wobei es sich bei einem Compassionate-Use auch immer um einen Unlicensed-Use handelt. Unter Compassionate-Use, wörtlich der „Anwendung aus Mitgefühl“, versteht man laut Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 den Einsatz (noch) nicht

zugelassener Arzneimittel an Patienten in besonders schweren Krankheitsfällen, die mit zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden können.

9.2 Abgrenzung zu Doping und Missbrauch

Wichtig im Zusammenhang mit Off-Label-Use ist eine deutliche Abgrenzung zu Arzneimittelanwendungen, bei denen keine medizinische Indikation besteht. Wenn das Arzneimittel also missbräuchlich zu Dopingzwecken oder als Suchtmittel angewandt wird, so handelt es sich hierbei nicht um einen Off-Label-Use sondern um einen Arzneimittelmissbrauch. Ebenfalls abzugrenzen ist ein sogenannter Fehlgebrauch, also

„die fehlerhafte Anwendung bei gegebener Indikation, zum Beispiel eine versehentliche Über- oder Unterdosierung oder die Nichtbeachtung von Vorsichtsmaßnahmen wie beispielsweise eine notwendige Dosisanpassung bei bekannten Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Medikamenten.“¹

9.3 Ausgewählte Definitionen des Begriffs Off-Label-Use

In Tabelle 1 ist eine Auswahl an verschiedenen Definitionen dargestellt, die die verschiedenen Aspekte von Off-Label-Use hervorheben:

Tabelle 1: Ausgewählte Definitionen des Begriffs „Off-Label Use“

Definition	Quelle
Ein Off-Label-Use besteht, wenn die Anwendung zugelassener Arzneimittel zur Krankenbehandlung in den informativen Texten nicht beschrieben oder vorgesehen ist und einer entsprechenden arzneimittelrechtlichen Anpassung, einer Änderungsanzeige oder einer Neuzulassung bedürfte.	Plate et al. , Wohin treibt der Off-Label-Use? 2008
Off label use means „all uses of a marketed drug not detailed in the SPC including therapeutic indication, use in age-subsets, appropriate strength (dosage), pharmaceutical form and route of administration“.	Neubert et al. , Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi-survey, 2008
Use for indication, dosage form, dose regimen, population or other use parameter not mentioned in the approved labeling.	FDA Modernization Act , 1997
Unter Off-Label Use versteht man die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs, z.B. hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Indikationen), der Dosierung und der Behandlungsdauer.	BSG-Urteil zum Off-Label-Use von Fertigarzneimitteln, Az: B 1 KR 37/00 R vom 19.03.2002
Man spricht beim "Off-Label-Use" auch von zulassungsüberschreitendem Einsatz des Arzneimittels, insbesondere bei der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen)	G-BA , 2009
Arzneimittleinsatz außerhalb der von der arzneimittelrechtlichen Zulassung erfassten Anwendungsgebiete (Indikationen)	Stephan Rixen , Sozialrecht als öffentliches Wirtschaftsrecht, 2005

<p>Unter Off-Label-Use versteht man die Nutzung von Arzneimitteln außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden geprüften und genehmigten Gebrauchs.</p>	<p>Arzneimittelbrief 2008, 42, 81</p>
<p>The category of off label use included use of a drug in situations not covered by the product licence: administration of a greater dose or more often, administration for indications not described in the licence, administration to children outside the age range for which the product is licensed, the use of alternative routes of administration, and use when the product is contraindicated.</p>	<p>Turneret al., Unlicensed and Off -Label Drug Use in Paediatric Wards: A Prospective Study.</p>

Hart und Mühlbauer definieren die Problematik des Off-Label-Use folgendermaßen:

„Als „Off-Label-Use“ bezeichnet man gemeinhin die ärztliche Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seiner Zulassung, also den von der Produktzulassung abweichenden Gebrauch. Die Zulassung gilt nur für das im Zulassungsbescheid aufgeführte Arzneimittel (§25 Abs. 1 AMG). Zur Zulassung gehören die in den Zulassungsunterlagen nach §22 Abs. 2 AMG angeführten, sowie die nach §22 Abs. 7 AMG auf §§10 ff AMG verweisenden erforderlichen Angaben zur Kennzeichnung, Gebrauchs- und Fachinformation. Prinzipiell kann man sagen, dass der Inhalt der „Summary of Product Characteristics“ (SPC) im europäischen Zulassungsverfahren den wesentlichen Inhalt der Zulassung wiedergibt. Insbesondere die Merkmale des Arzneimittels, also die Bezeichnung, Bestandteile, Darreichungsform, Anwendungsgebiete, Dosierung, Dauer der Anwendung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen, Anwendung während der Schwangerschaft, Nebenwirkungen, Überdosierung usw., sind Gegenstand und Inhalt der Zulassungsentscheidung. Alle Abweichungen von den Zulassungsangaben, die den Gebrauch des Arzneimittels betreffen, also insbesondere Veränderungen bezüglich der Darreichungsform, Anwendungs-

gebiete, Dosierung, Dauer der Anwendung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen, Anwendung während der Schwangerschaft, Nebenwirkungen, Überdosierung, stellen deshalb einen Off-Label-Use oder einen zulassungsfremden Gebrauch dar.“¹⁷

Einen etwas anderen Ansatz bei der Erklärung, wann eine Arzneimittelanwendung als „Off-Label-Use“ bezeichnet werden muss, kann durch eine Verknüpfung mit der Verpflichtung zur Neuzulassung bzw. einer Änderungsanzeige erfolgen:

„Man wird unter Berücksichtigung der Zulassung daher nicht immer einen „Off-Label-Use“ bejahen können, wenn gegen den Katalog von § 22 Abs. 1 AMG „verstoßen wird, vielmehr liegt ein „Off-Label-Use“ nur dann vor, wenn das Arzneimittel in der Form eingesetzt werden soll, die dem Grunde nach eine Zustimmungspflicht nach § 29 Abs. 2a AMG verursacht oder in denen eine Zulassung nach § 29 Abs. 3 AMG beantragt werden muss.“⁷⁸

„Nur Änderungen, die eine Verpflichtung zur Neuzulassung für den pharmazeutischen Unternehmer nach § 29 Abs. 3 AMG zur Folge hätten unterfielen dann dem „Off-Label-Use“.“⁷⁹

Im Rahmen der Expertenbefragung in dieser Arbeit wurden den Experten ausgewählte Definitionen, insbesondere auch im Hinblick auf eine mögliche Verknüpfung des Begriffes mit einer Verpflichtung zur Neuzulassung, zur Auswahl gestellt. Das Ergebnis der Befragung wird in Kapitel 12.2.1 dargestellt.

⁷⁸ Schroeder-Printzen J, Tadayon A. Die Zulässigkeit des Off-Label-Use nach der Entscheidung des BSG vom 19.03.2002. SGB. 2002;664-7. 7

⁷⁹ Glaeske G, Dierks C. Off-Label-use Weichenstellung nach dem BSG-Urteil 2002. 2002;56.

10 Kinderarzneimittel

Eine Mediziner-Weisheit lautet: „Kinder sind keine kleinen Erwachsenen.“ Häufig werden jedoch trotzdem, aus Ermangelung entsprechender Kinderarzneimittel, Medikamente bei Kindern eingesetzt, die in Ihrer Altersgruppe nie klinischen Studien unterzogen wurden. Obwohl Kinder eine zum Erwachsenen völlig unterschiedliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik aufweisen, werden dennoch die Dosierungen lediglich anhand des Körpergewichts extrapoliert. Iris Hinneburg schreibt für die Pharmazeutische Zeitung:

„So reagiert etwa der Magensaft bei Neugeborenen mit einem pH-Wert von 4 deutlich weniger sauer als der von Erwachsenen. Das kann die Stabilität und Ionisierung von Arzneistoffen beeinflussen und damit auch die Bioverfügbarkeit. Über die Haut werden Arzneistoffe bei Kindern besser resorbiert als bei Erwachsenen. Daran sind sowohl das dünnere Stratum corneum beteiligt als auch die im Verhältnis zum Körpergewicht größere Körperoberfläche. Daraus ergeben sich unter anderem Konsequenzen für die topische Therapie, etwa bei Glucocorticoiden. [...] Die Beispiele machen deutlich, dass eine Extrapolation der Erwachsenen-dosis anhand von Körperoberfläche oder -gewicht nicht in allen Fällen für eine wirksame und sichere Pharmakotherapie ausreicht. Deshalb ist es wichtig, die entsprechenden pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten in Studien zu ermitteln.“⁸⁰

Um zu verdeutlichen, wie selten Kinder in klinische Studien miteinbezogen werden, hat Harry Shirkey bereits 1963 den Begriff „pharmaceutical orphans“ für Kinder eingeführt.⁸¹ Nach Daten der EMA sind ca. 20% der europäischen Bevölkerung unter 16 Jahre alt.^{82,83} Dennoch wurden 50-90% aller Medikamente, die für Kinder verwendet werden, nicht in klinischen Studien an dieser

⁸⁰ Hinneburg I. Sichere Arzneitherapie bei Kindern. Pharm Ztg. 2011;30.

⁸¹ Shirkey H. Editorial comment: therapeutic orphans. Pediatrics. 1999;104(3).

⁸² EMA. The Paediatric Regulation [Internet]. 2007 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/10/WC500004243.pdf

⁸³ European Commission. Better Medicines for Children From Concept to Reality [Internet]. 2013 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013DC0443&from=EN>

Altersgruppe getestet.^{82,84} Von allen Arzneimitteln, die zwischen 1995 und 2005 von der EMA zugelassen wurden, sind nur 33,3% speziell für die Anwendung bei Kindern zugelassen, für Kinder unter zwei Jahre lediglich 23,4%.⁸⁵ In den USA sind nur zwischen 20-30% der Arzneimittel ausdrücklich von der FDA auch für Kinder zugelassen.⁸⁶

Ursachen für diesen Mangel an Initiative seitens der forschenden Pharmaunternehmen sind beispielsweise, dass Studien an Kindern bedeutend aufwändiger und teurer sind und unter Umständen als unethisch betrachtet werden könnten. Auch muss der Hersteller unter Umständen verschiedene Formulierungen für Kinder entwickeln, da Kinder unter Umständen nicht in der Lage sind größere Tabletten zu schlucken. Alternativ muss dann eine Lösung zum Einnehmen entwickelt werden, bei der auch auf einen kinderfreundlichen Geschmack geachtet werden sollte, um eine geringe Compliance zu verhindern. Die Durchführung klinischer Studien an Kindern wird auch durch Mangel an Experten in pädiatrischer Pharmakologie, die sensibel auf Kinder eingehen können, und mangelnde medizinische Verfahrensweisen und medizinische Geräte für die Behandlung von Kindern erschwert.^{86,87,88} Des Weiteren stellen pädiatrische Indikationen ein geringes Marktpotenzial dar, da die betriebswirtschaftlich erforderliche Refinanzierung der Entwicklungskosten für pädiatrische Arzneimittel selten gewährleistet ist.⁸⁸ Relativ gesehen erhalten Kinder zwar viele Verordnungen, durch das Überwiegen ambulanter Erkrankungen ist die insgesamt in der Pädiatrie verordnete Arzneimittel-Menge jedoch gering.¹⁷ Verdeutlicht wird das durch die Daten einer Studie am Boston Children's Hospital in Massachusetts (USA). Hier wurden klinische Studien an Erwachsenen mit pädiatrischen Studien verglichen. Von den untersuchten Krankheitsbildern lag die Krankheitslast zu 59,9% bei den pädiatrischen

⁸⁴ Conroy S, Choonara I, Impicciatore P. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79–82.

⁸⁵ Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Nicolosi A, Sturkenboom M, Neubert A, Wong I. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(11):947–52.

⁸⁶ Meadows M. Drug research and children. *FDA Consum Mag*. 2003;37(1):12–7.

⁸⁷ Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-label drug prescribing in a Portuguese Paediatric Emergency Unit. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(1):30–6.

⁸⁸ Buecheler R, Schworer P, Gleiter CH. Off-Label-Verordnungen in der Pädiatrie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2003;46(6):467–76.

Patienten, während nur 12% der Studien an Kindern durchgeführt wurden. Die Studien an Kindern haben im Vergleich zu Erwachsenenstudien seitens der pharmazeutischen Industrie deutlich weniger Unterstützung erhalten (36,6% ggü. 51,5%) und es wurden in den entsprechenden Studien die Aspekte der Sicherheit und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik weniger häufig mit einbezogen.⁸⁹ Die Analyse der Literatur zum Thema Off-Label-Use bei Kindern verdeutlicht, dass Ärzte weltweit durch den Mangel an speziellen Kinderarzneimitteln mit denselben Problemen konfrontiert werden. Es besteht eine weltweite Einigkeit darüber, dass ein großer Bedarf an Arzneimitteln besteht, die für Kinder sicher und effektiv sind. In Ermangelung solcher Arzneimittel verschreiben Kinderärzte daher im besten Interesse ihrer Patienten Arzneimittel off-label, um ihnen die bestmögliche, verfügbare Pharmakotherapie zu gewährleisten.⁹⁰

Außerdem stellt die Haftungsproblematik insbesondere bei Kindern ein großes Problem dar. Doch Arzneimittelkatastrophen wie der Contergan-Skandal oder die Massengill-Katastrophe verdeutlichen die Notwendigkeit klinischer Studien und die ethische Verpflichtung insbesondere auch Kindern eine sichere und wissenschaftlich fundierte Pharmakotherapie zu ermöglichen. 1937 starben 107 Menschen, hauptsächlich Kinder, nachdem sie eine Sulfanilamid-Lösung zur Behandlung einer Streptokokken-Infektion zu sich nahmen. Da Sulfanilamid nicht wasserlöslich ist, wurde als Lösungsmittel das für Kinder wohlschmeckende, aber leider toxische Diethylenglykol verwendet. Die amerikanische Gesetzgebung sah damals noch keine Toxizitätsprüfung von Wirk- und Hilfsstoffen vor. Die Tragödie führte schließlich dazu, dass der US-Kongress 1938 schließlich den Food, Drug and Cosmetic Act erließ.⁹¹ Des Weiteren stellt das erhöhte Risiko unerwünschter Nebenwirkungen bei dem Off-Label-Use insbesondere bei Kindern ein Problem dar.^{48,92}

⁸⁹ Keller DM. Evidence on pediatric drugs is deficient despite Legislation. Pediatric Academic Societies, 2012 Annual Meeting. 2012.

⁹⁰ Park M. Off-label use and designation of age groupspecific contraindications for pharmacotherapy in children in Korea. *Transl Clin Pharmacol.* 2014;22(2):58–63.

⁹¹ Schreiner MS. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(12):949–61.

⁹² Horen B. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(6):665–70.

Die Problematik des Off-Label-Use bei Kindern ist somit ein schmaler Grat zwischen dem Wunsch, Kindern die bestmöglichen Therapieoptionen zu ermöglichen, und der Notwendigkeit, Kindern eine sichere und effektive Arzneimitteltherapie zu ermöglichen, um sie vor den möglichen Gefährdungen eines Off-Label-Use zu schützen.⁹⁰

10.1 Häufigkeit von Off-Label-Use bei Kindern

Wie oft Off-Label-Use bei Kindern tatsächlich vorkommt, lässt sich nicht eindeutig klären. In der Literatur weichen die Daten stark voneinander ab, was unter anderem an den voneinander abweichenden Definitionen von „Kind“ und „Off-Label-Use“ liegen könnte. Beispielsweise erachten manche Studienautoren kontraindizierte Arzneimittelanwendungen als Off-Label-Use⁹³, während Kontraindikationen in anderen Studien als Unlicensed Use kategorisiert werden.^{94,95,96}

Ein systematischer Review verschiedener Studien zum Off-Label-Use und Unlicensed Use bei stationär behandelten Kindern ergab, dass die häufigsten Gründe für einen Off-Label-Use Abweichungen von der jeweiligen Zulassung des Arzneimittels in Bezug auf Dosierung, Alter und Formulierung des Arzneimittels waren.¹⁶ Selbst Arzneimittel mit pädiatrischer Indikation werden häufig off-label angewandt, da Dosierungsanpassungen aufgrund stark abweichender Metabolismen bei unterschiedlichen Altersgruppen bei Kindern notwendig sind.⁹⁷

Die Angaben zur Häufigkeit von Off-Label-Use bei Kindern schwanken zwischen 13%⁸⁸ und 67%⁸⁴, auf Intensivstationen für Neugeborene liegt der Wert deutlich

⁹³ Turner S, Longworth A, Nunn a J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998;316(7128):343–5.

⁹⁴ Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp. SEFH*; 2012;36(4):180–6..

⁹⁵ Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and Off-Labe-Use of Drugs in a Children’s Hospital. *Pediatrics*. 2001;5:1089–93.

⁹⁶ Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta E. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(5):397–402.

⁹⁷ Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164(9):552–8.

höher bei bis über 90%.^{98,99} Eine spanische Studie aus dem Jahr 2015 zeigte eine direkte Korrelation zwischen der Häufigkeit von Off-Label-Use in einer spanischen Intensivstation für Kinder mit der Abnahme des Alters der behandelten Kinder. Der Anteil von Off-Label-Use aller Verschreibungen in allen Altersgruppen war mit 53,9% angegeben.¹⁰⁰

Anhand der Daten der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) des Robert Koch Instituts wurde die Prävalenz von Off-Label-Use in Deutschland bei Kindern untersucht. Es wurde dabei zwischen verschiedenen Formen des Off-Label-Use unterschieden: Off-Label-Use konnte dabei indikations-, alters- oder dosierungsabhängig (Über- oder Unterdosierung) sein. Die Untersuchung ergab, dass 40,2% aller Arzneimittel off-label verschrieben wurden. Am höchsten war die Rate bei den Drei- bis Sechsjährigen mit 48,7%. Am Häufigsten wurde bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen außerhalb der Zulassung verschrieben. Die Verabreichung einer Dosis, die niedriger war, als in der Gebrauchsinformation beschrieben wurde, war die häufigste Ursache für Off-Label-Use.¹⁰¹ Eine Studie in einem Krankenhaus in Düsseldorf ergab, dass von allen pädiatrischen Patienten 61% mindestens ein Präparat off-label verschrieben bekamen. Von allen Verschreibungen erfolgten 31% off-label.¹⁰² Ähnliche Daten ergab eine Untersuchung an fünf verschiedenen Kinderstationen in europäischen Krankenhäusern. Hier erhielten 67% aller Patienten mindestens ein Arzneimittel im Off-Label- oder Unlicensed-Use.⁸⁴ Am höchsten ist die Inzidenz auf Kinderintensivstationen. Die Häufigkeit des Off-Label-Use liegt hier zwischen 80% und bis zu 93% bei Neugeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht.⁹⁸

Die Daten aus einer Kinderklinik in Liverpool zeigten, dass das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen bei einer nicht zulassungskonformen Arznei-

⁹⁸ O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 2002;110(5).

⁹⁹ Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2);142-5.

¹⁰⁰ García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Off-label and unlicensed drug use : Results from a pilot study in a paediatric intensive care unit. *An Pediatría*. 2016;1–9.

¹⁰¹ Knopf H, Wolf I-K, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health*. *BMC Public Health*; 2013;13(1):631.

¹⁰² Hsien L, Breddemann A, Frobel A-K, Heusch A, Schmidt KG, Lärer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci*. 2008;30(5):497–502.

mittelanwendung um beinahe 50% höher liegt, als bei einer Anwendung entsprechend der Zulassung (6,0% ggü. 3,9%). Davon sind vor allem lebensbedrohliche Reaktionen wie Atemdepression, Leberversagen oder zerebrale Krampfanfälle betroffen.⁴⁸

Im ambulanten Bereich zeigte die Analyse einer repräsentativen Anzahl von ca. 1,59 Mio. Rezeptverordnungen in der ambulanten Versorgung durch die AOK Baden-Württemberg im Jahr 1999 wiederum, dass lediglich 13,2% der Verschreibungen für Kinder und Jugendliche zwischen 0-16 Jahren zulassungsüberschreitend waren. Bei 75% der off-label verschriebenen Arzneimittel fehlten im Referenzdokument Angaben zur altersspezifischen Anwendung. Am höchsten war die Rate bei Kleinkindern zwischen 1-2 Jahren (ca. 18%).¹⁰³

Bücheler et al. schreiben zu den Ergebnissen der Untersuchung:

„Obwohl Kinder und Jugendliche ambulant seltener als in der Klinik zulassungsüberschreitende Verordnungen erhalten, ist ein „off-label“ Anteil von 13,2% bei absoluten Verschreibungszahlen nicht zu vernachlässigen.“⁸⁸

Interessant ist auch, dass bei knapp 17% der Off-Label Verordnungen Warnhinweise des Herstellers für die betreffende Altersgruppe ignoriert wurden. So wurde beispielsweise das Antidiarrhoikum Loperamid trotz einer ausdrücklichen Kontraindikation bei Kindern unter 2 Jahren dennoch in dieser Altersgruppe verordnet.¹⁰⁴

Davon abweichende Daten ergab eine Studie in der pädiatrischen Abteilung in einem portugiesischen Krankenhaus. 46,1% aller Kinder erhielten nach der Entlassung mindestens ein Arzneimittel außerhalb der Zulassung ohne dabei angemessen über Nutzen und Risiko aufgeklärt worden zu sein. Die Autoren dieser Studie weisen ausdrücklich auf die Unzulänglichkeit der derzeitigen europäischen Regelungen hin und stellen fest, dass zusätzlich zu den freiwilligen

¹⁰³ Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Mörike K, Schwoerer P, Gleiter CH. „Off-label“ Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. Dtsch Med Wochenschr. 2002;127:2551–7.

¹⁰⁴ Fachinformation Imodium® [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://de.oddb.org/de/drugs/fachinfo/uid/82901>

Maßnahmen mehr Verpflichtungen zur Durchführung klinischer Studien an Kindern für die pharmazeutischen Unternehmer geschaffen werden müssen.⁸⁷

10.2 Paediatric Regulation - Regulation (EC) 1901/2006

Im Folgenden sollen kurz die Maßnahmen beschrieben werden, die auf europäischer Ebene beschlossen wurden, um dem Mangel an kindergerechten Arzneimitteln entgegenzuwirken. Im Anschluss werden die Maßnahmen mit den Lösungsansätzen in den USA verglichen. In Kapitel 14.3 wird abschließend erörtert, inwieweit diese Maßnahmen einen Einfluss auf den Off-Label-Use bei Kindern haben.

Um die Entwicklung und Verfügbarkeit sicherer Kinderarzneimittel zu erleichtern und sicherzustellen, dass Arzneimittel, die an Kindern angewandt werden sollen, in den entsprechend notwendigen klinischen Studien getestet werden, wurde am 26. Januar 2007 auf europäischer Ebene die sogenannte „Paediatric Regulation“, Regulation (EC) No 1901/2006 und Regulation (EC) No 1902/2006, eingeführt. Im August 2013 hat die EMA außerdem auf ihrer Internetseite ein Update der Prioritätenliste für Studien mit patentfreien Arzneimitteln für die pädiatrische Verwendung veröffentlicht.

10.2.1 Paediatric Investigation Plan

Kapitel 3, Artikel 15-19 der EU-Verordnung sieht vor, dass für jedes neue Arzneimittel, das potentiell auch an Kindern angewandt werden könnte, ein sogenannter „Paediatric Investigation Plan“ (PIP) verpflichtend wird. Dieses pädiatrische Prüfkonzept muss schon vor der Einreichung der Zulassungsunterlagen vorgelegt werden und umfasst die Pläne für die zu diesem Medikament vorgesehenen Studien an Kindern. In den Studien soll die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel bei Anwendung bei Kindern untersucht und bewiesen werden. Der Plan ist für den pharmazeutischen Unternehmer bindend. Ausgenommen hiervon sind Anträge für generische oder bibliographische Zulassungen, sowie homöopathische oder traditionelle pflanzliche Arzneimittel. Es können vom Antragsteller auch sogenannte „waiver“ oder „deferrals“ beantragt werden (Kapitel 2, Artikel 11-14): Ein „waiver“ kann erteilt

werden, wenn das jeweilige Arzneimittel bei Kindern unwirksam oder unsicher ist, wenn die Krankheit, für die eine Zulassung beantragt wird, nachweislich nur bei Erwachsenen auftritt oder wenn das Arzneimittel keinen signifikanten Zusatznutzen gegenüber bestehenden Therapien für Kinder darstellt. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Entscheidung des Europäischen Gerichtshofes im Dezember 2011 im Fall Nycomed Danmark ApS vs EMA.¹⁰⁵ Nycomed entwickelte das Diagnostikum Imagyfy mit dem Inhaltsstoff Perflubutan. Die vorgesehene Indikation war die Diagnose der koronaren Herzkrankheit, welche nur bei Erwachsenen vorkommt. Mit dieser Begründung beantragte Nycomed im Jahr 2008 einen „waiver“ bei der EMA. Das PDCO (vgl. hierzu Kapitel 10.2.2 dieser Arbeit) lehnte diesen mit der Begründung ab, dass Imagyfy durch eine verbesserte Sichtbarkeit des Blutflusses im Herzmuskel auch die Diagnose anderer Herzerkrankungen, die auch bei Kindern vorkommen könnten, ermöglichen könne. Der Europäische Gerichtshof gab der EMA schließlich bei seiner Entscheidung Recht, und urteilte, dass ein Unternehmen auch alle potentiellen Nutzen für Kinder bei einer Antragstellung berücksichtigen müsse. Hier stellt sich nun schlussfolgernd die Frage, inwiefern diese Entscheidung nun von der Gruppe der Diagnostika auf andere Arzneimittel übertragen werden kann und inwieweit diese Entscheidung auch die Bedeutung der pädiatrischen Prüfkonzepte stärken könnte.

Eine dänische Studie aus dem Jahr 2014 zeigte, dass durch PIPs nur ein unzureichender Teil der off-label angewandten Arzneimittel abgedeckt wird. Lediglich ein Drittel der AM, die bei Kindern zu 85% off-label angewandt wurden, hatten einen PIP. Neugeborene wurden in nur jedem dritten PIP miteinbezogen und 19 von 21 PIPs hatten einen „waiver“, obwohl diese teilweise sehr häufig off-label bei Kindern angewandt werden, wie beispielsweise im Fall von Infliximab bei juveniler idiopathischer Arthritis.^{106,107}

Bis Ende 2012 wurden von der EMA 600 PIPs autorisiert. 453 davon bezogen sich auf Arzneimittel, die noch keine europäische Zulassung hatten. 33 der

¹⁰⁵ Rechtssache T-52/09 Nycomed Danmark ApS vs EMA.

¹⁰⁶ Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):245–7..

¹⁰⁷ Haslund-Krog S, Mathiasen R, Christensen HR, Holst H. The impact of legislation on drug substances used off-label in paediatric wards—a nationwide study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(4):445-52.

autorisierten PIPs führten bis Ende 2012 zu der Zulassung einer neuen, kindergerechten Indikation.⁸³

10.2.2 Paediatric Committee

Die Pediatric Regulation sieht außerdem ein Expertenkomitee, das Paediatric Committee (PDCO), vor. Dieses Komitee hat die Aufgabe, sich mit der wissenschaftlichen Bewertung der vorgelegten PIPs zu befassen. Es soll den potentiellen therapeutischen Nutzen für die pädiatrische Bevölkerung der durchgeführten Studien bewerten, sowie dafür Sorge tragen, dass unnötige Studien vermieden werden.

10.2.3 Finanzielle Anreize und Belohnungen

Neben Verpflichtungen werden auch finanzielle Anreize geschaffen, die die Forschung im Bereich der Kinderarzneimittel fördern sollen. Beispielsweise ist der „Scientific Advice“, also die wissenschaftlichen Empfehlungen, der EMA für Unternehmen, die Arzneimittel für Kinder entwickeln, für diese kostenfrei.

Die Durchführung von Studien an Kindern gemäß dem genehmigten PIP verlängert die „Supplementary Protection Certificate“ (SPC) um sechs Monate, unabhängig davon, ob die Studien einen Nutzen für Kinder zeigen konnten oder nicht.

Für die Ergänzung einer bestehenden Zulassung durch eine pädiatrische Indikation kann das Arzneimittel ein zusätzliches Jahr der „Marketing Protection“ erhalten, vorausgesetzt, diese pädiatrische Indikation bedeutet einen signifikanten Zusatznutzen im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen. (Artikel 36).

10.2.4 Paediatric Use Marketing Authorization

Für Arzneimittel, die schon vor Einführung der Paediatric Regulation eine Zulassung erhalten haben und deren Patentschutz abgelaufen ist, wird ein neuer Anreiz zur Durchführung von Studien durch die Einführung der „Paediatric Use

Marketing Authorisation“ (PUMA) gesetzt. Diese sieht eine Belohnung für Neuzulassungen mit kindergerechten Rezepturen oder Indikationen für Kinder eine 10-jährige „Marketing Protection“ speziell für die Ergebnisse der Kinderstudien vor. Problematisch hierbei ist, dass durch diese „Data Protection“ nicht verhindert wird, dass die entsprechenden Generika off-label bei Kindern angewandt werden (generischer Off-Label-Use), was den finanziellen Anreiz für die Durchführung dieser Studien sehr stark relativiert. Dies wird auch an der sehr geringen Anzahl bisher zugelassener PUMAs deutlich. Die erste Zulassung für die pädiatrische Verwendung wurde im September 2011 der Viropharma GmbH für Buccolam, eine Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle mit dem Wirkstoff Midazolam, zur Behandlung von Krampfanfällen bei pädiatrischen Patienten erteilt.¹⁰⁸ Im Mai 2014 erhielt Pierre Fabre für das Arzneimittel Hemangirol, eine oral zu verabreichende Propranolol-Lösung, die europäische pädiatrische Zulassung für die Anwendung bei Kindern mit proliferativem infantilem Hämangiom.¹⁰⁹

Ein Bericht der Europäischen Kommission aus dem Jahr 2013 nennt die PUMA eine „Enttäuschung“.⁸³ In Deutschland sind, seit einer Änderung der Verfahrensordnung durch den G-BA am 20.10.2011, Kinderarzneimittel mit einer PUMA-Zulassung mit „Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen“ gleichgestellt, was eine Einstufung in bestehende Festbetragsregelungen und damit verbundene wirkstärkenbasierte Preisvorgaben verhindert.¹¹⁰

10.3 Regelungen zu Kinderarzneimitteln in den USA

10.3.1 1994 Final Rule

Mit der „1994 Final Rule“ wurden pharmazeutische Unternehmen in den USA im Jahr 1994 dazu aufgefordert, verfügbare Daten zur Anwendung des Arzneimittels

¹⁰⁸ Summary of Product Characteristics - Buccolam 2,5 mg oromucosal solution. [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25538/SPC/BUCCOLAM+10+mg+oromucosal+solution/>

¹⁰⁹ Roucoules V, Billaroch J. Pierre Fabre obtains European Commission Marketing Authorization for Hemangirol® [Internet]. 2014 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.pierre-fabre.com/sites/default/files/files/document/file/pr_ema_hemangirol_5th2014_en.pdf6

¹¹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschlusses des G-BA über eine Änderung im Kapitel 5 der Verfahrensordnung. BAnz. 2012;32:761

bei Kindern zu recherchieren und gegebenenfalls zusätzliche Informationen im „Labeling“ zu ergänzen. Sollten keine Daten zur Anwendung des entsprechenden Arzneimittels bei Kindern vorliegen, so muss auch dies klar im „Labeling“ vermerkt sein.¹¹¹ Da unter Umständen jedoch die Extrapolation von Wirksamkeitsstudien an Erwachsenen zusammen mit ergänzenden Studien zur Sicherheit und Pharmakokinetik an Kindern ausreichend für eine pädiatrische Indikation wären, wurde der „1994 Rule“ vorgeworfen, eine niedrigere Hürde für solche Indikationen darzustellen. Dadurch, dass die Regelung keine Verpflichtung für die pharmazeutischen Unternehmen darstellte, verfehlte sie ihr Ziel, mehr klinische Studien an Kindern anzuregen.⁹¹

10.3.2 1997 FDA Modernization Act und 1998 Final Pediatric Rule Im Jahr 1997 erließ die FDA den Modernization Act, in dem festgelegt wurde, dass pharmazeutische Unternehmer für die Durchführung klinischer Studien an Kindern mit Arzneimitteln, die zu dem Zeitpunkt bereits eine Zulassung hatten, Belohnungen erhalten sollten. Außerdem wurde bestimmt, dass der „Secretary of the Department of Health and Human Services“ mit Hilfe von Experten eine Liste von Arzneimitteln erstellen soll, bei denen zusätzliche Informationen über die Anwendung bei Kindern einen Zusatznutzen darstellen würden.²

In der „Regulation requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients“ aus dem Jahr 1998 wurde schließlich festgelegt, dass neue Arzneimittel immer auf ihre Wirksamkeit bei Kindern getestet werden müssen. Außerdem wird die FDA dazu ermächtigt, klinische Studien an Kindern bei bereits zugelassenen Arzneimitteln einzufordern. Dies gilt, wenn das Arzneimittel bei Kindern off-label angewandt wird oder wenn eine entsprechende Zulassungserweiterung einen bedeutenden Zusatznutzen gegenüber bestehender Therapiemöglichkeiten darstellt und wenn das Fehlen einer entsprechenden Erweiterung der Zulassung ein signifikantes Risiko darstellen würde. Bei Arzneimitteln für weniger ernste Erkrankungen kann aus ethischen Gründen die Durchführung der klinischen Studien an Kindern auch

¹¹¹ FDA. Specific Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drugs; Revision of “Pediatric Use” Subsection in the Labeling; Final Rule [Internet]. 1994 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3778b1_Tab6_7-21CFR%20Part%20201.pdf

nach der Beendigung der Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien an Erwachsenen erfolgen.¹¹²

In einer Studie aus dem Jahr 2003 wurde analysiert, welche Auswirkung der Modernization Act auf die Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimitteltherapie von Kindern hatte. In den Jahren 1998 - 2002 verlangte die FDA für 242 Arzneimittel zusätzliche Studien. 49 Medikamente erhielten daraufhin ein neues Label zur Sicherheit und Wirksamkeit bei der Anwendung für Kinder. Bei 36% der untersuchten Arzneimittel wurde die Dosierungsanleitung und die Informationen zur Sicherheit aufgrund der Studien geändert.¹¹³

Im Oktober 2002 machte der US District Court jedoch die Final Pediatric Rule mit der Begründung rückgängig, dass der FDA die entsprechende Befugnis fehle, um klinische Studien zu erzwingen. Der Court entschied, dass pharmazeutische Unternehmer nicht zu einer Indikationserweiterung gezwungen werden könnten.

10.3.3 Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) und Pediatric Research Equity Act (PREA)

Als Reaktion auf die Entscheidung des US Courts, erließ der der US Kongress im Jahr 2002 den BPCA und 2003 den PREA, um die Sicherstellung pädiatrischer Studien zu gewährleisten.

Der BPCA soll pharmazeutische Unternehmer auf freiwilliger Basis dazu veranlassen, klinische Studien an Kindern für bereits zugelassene Medikamente, die noch unter Patentschutz stehen, durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Studien müssen dann im „Labeling“ des Arzneimittels veröffentlicht werden. Neben den klinischen Studien muss der pharmazeutische Unternehmer außerdem alle gemeldeten Nebenwirkungen zu diesem Arzneimittel angeben. Als Belohnung erhält das pharmazeutische Unternehmen weitere sechs Jahre Marktexklusivität.¹¹⁴

¹¹² FDA. Regulations Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biological Products in Pediatric Patients. Final Rule. 1998 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/120298c.txt>

¹¹³ Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. JAMA. 2003;290(7):905–11.

¹¹⁴ US Congress. Best Pharmaceuticals for Children Act. 2002.

Durch den PREA wird die FDA nun dazu autorisiert, pädiatrische Beurteilungen für neue und einige bereits zugelassene Arzneimittel zu verlangen. Diese werden jedoch nur für die Indikationen verlangt, für die das Arzneimittel auch bei Erwachsenen angewandt und zugelassen werden soll. Es werden Daten zur angemessenen Dosierung, Formulierung, Sicherheit und Wirksamkeit für alle pädiatrischen Subpopulationen verlangt. Unter bestimmten Umständen werden auch Extrapolationen zugelassen. Gleich dem europäischen Vorgehen können „waiver“ für Medikamente beantragt werden, die für Krankheiten, die nicht bei Kindern vorkommen, zugelassen werden sollen. Des Weiteren ist es dem Secretary durch den PREA möglich, pädiatrische Erweiterungen der Zulassung zu fordern, wenn dadurch für Kinder ein Zusatznutzen entstehen kann.¹¹⁵ Häufig werden der BPCA und der PREA von Repräsentanten der FDA als „sticks and carrots“ bezeichnet. Die BPCA stellt dabei die Belohnung für die pharmazeutischen Unternehmer, die PREA eine Verpflichtung dar.¹¹⁶

Seit der Einführung des BPCA und des PREA wurden in den USA über 500 Zulassungserweiterungen mit pädiatrischen Indikationen zugelassen.⁷⁵

10.4 Vergleich EU vs. USA

Vergleicht man nun die Initiativen der Europäischen Union und der USA zur Förderung der Entwicklung von kindgerechten Arzneimitteln, so fallen große Ähnlichkeiten der Regulierungen auf. In beiden Fällen gibt es eine Verpflichtung neue Arzneimittel an Kindern zu testen und Belohnungen für die freiwillige Durchführung von Studien. Jedoch erscheint das amerikanische System effektiver, da die vorgesehene Verlängerung der Marktexklusivität und die damit verlängerte Monopolstellung, die durch den BPCA ermöglicht wird, attraktiver ist, als die „data protection“, die durch die PUMA gewährt wird, die einen generischen Off-Label-Use nicht verhindert. Außerdem ist die Möglichkeit, Studien an bereits zugelassenen Arzneimitteln einfordern zu können, wenn dies für Kinder einen Zusatznutzen gegenüber bestehender Therapieoptionen

¹¹⁵ US Congress. Pediatric Research Equity Act. 2003.

¹¹⁶ Thaul S. FDA's Authority to Ensure That Drugs Prescribed to Children Are Safe and Effective. CRS Report. 2012. RL 33986.

darstellt, ein bedeutendes Werkzeug zur Förderung der Sicherstellung geeigneter Medikamente für Kinder, die es in der EU (bisher) nicht gibt.

Neben den finanziellen Anreizen für die pharmazeutische Industrie ist ein weiterer wichtiger Punkt zur Förderung der klinischen Studien an Kindern die Aufklärung der Eltern über die Risiken der nicht zulassungskonformen Arzneimittelanwendung. Dr. Claudia Wiesemann, Direktorin des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin an der Universität Göttingen, sagt für die Pharmazeutische Zeitung:

„...Demnach lassen Eltern, die über den Off-Label-Use von Arzneimitteln und die Risiken Bescheid wissen, Ihre Kinder eher an Studien teilnehmen. Untersuchungen zeigten außerdem, dass Eltern sich auch unter den Stressbedingungen, die ein schwerkrankes Kind bedeutet, in der Lage sehen, über die Teilnahme an einem Arzneimitteltest zu entscheiden.“¹¹⁷

¹¹⁷ Janning M. Sicherheit durch Tests mit Kindern. Pharm Ztg. 2011;39.

11 Off-Label-Marketing

Im November 2011 hat der britische Pharmakonzern GlaxoSmithKline angekündigt, in einem Vergleich 3 Milliarden US-Dollar an die amerikanische Regierung zu zahlen.¹¹⁸ Damit ist ein Rechtsstreit wegen illegaler Vermarktung verschreibungspflichtiger Medikamente beigelegt, bei dem es sich unter anderem um die Werbung für die Anwendung des Antidepressivums Paxil (Paroxetin) bei unter 18-jährigen handelte, obwohl dieses von der FDA nie für die pädiatrische Anwendung zugelassen wurde. Außerdem wurde das Antidepressivum Wellbutrin (Bupropion) unter anderem für Gewichtsreduktion, sexuelle Dysfunktion und ADHS beworben, eine Zulassung gab es jedoch in den USA nur für die Behandlung der Depression.¹¹⁹

Im Oktober 2012 hat sich Böhlinger Ingelheim dazu bereit erklärt 95 Mio. US-Dollar Strafe wegen illegaler Vermarktung von Arzneimitteln zu zahlen. Es handelte sich dabei unter anderem um die Vermarktung des Arzneimittels Micardis (Telmisartan) bei diabetischer Nephropathie und die Anwendung von Aggrenox (Dipyridamol) bei Myokardinfarkten oder peripher arteriosklerotische Gefäßerkrankung. Beide Arzneimittel waren in den USA nicht für die genannten Indikationen zugelassen.¹²⁰

In Deutschland ist für die zulassungs- und rechtskonforme Werbung der Informationsbeauftragte gemäß §74a AMG persönlich verantwortlich.

„Die Werbung für einen Off-Label-Use eines Arzneimittels ist gemäß §3a HWG verboten. Verstöße gegen dieses Verbot können sowohl wettbewerbsrechtlich geahndet werden (insbesondere Abmahnungen, einstweilige Verfügungen) als auch als Ordnungswidrigkeit mit bis zu 50.000€ je Fall sanktioniert werden (§15 HWG). Der Begriff Werbung wird

¹¹⁸ Press releases Media GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline reaches agreement in principle to resolve multiple investigations with US Government [Internet]. 2011 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/2011/glaxosmithkline-reaches-agreement-in-principle-to-resolve-multiple-investigations-with-us-government/>

¹¹⁹ US Department of Justice. GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \$3 Billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.justice.gov/opa/pr/2012/July/12-civ-842.html>

¹²⁰ US Department of Justice. Boehringer Ingelheim to Pay \$95 Million to Resolve False Claims Act Allegations [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.justice.gov/opa/pr/2012/October/12-civ-1291.html>

hier sehr weit verstanden. Als Faustregel kann jede Handlung, Information oder Maßnahme, die im Interesse der Absatzförderung eines Arzneimittels erfolgt, als eine Werbung im Sinne des HWG angesehen werden. Das HWG findet aber keine Anwendung auf die Korrespondenz und den Informationsaustausch nebst Unterlagen, die nicht Werbezwecken dienen und die zur Beantwortung einer konkreten Anfrage eines Arztes oder Patienten zu einem Arzneimittel erforderlich sind. Das HWG findet auch keine Anwendung auf wissenschaftlich motivierte Informationsinhalte, die z.B. von einem Wissenschaftler publiziert werden und nicht der Absatzförderung dienen.“¹²¹

Ein besonders interessanter Fall zur Thematik des Off-Label-Marketings und seiner Konsequenzen wurde 2012 in einem US-amerikanischen Gericht diskutiert und entschieden:

Im Dezember 2012 hat das US Bundesgericht im Fall „United States vs. Caronia“ entschieden, dass Off-Label-Marketing keine illegale Werbung sei, sondern, dass das Verbot, ein Arzneimittel für nicht zugelassene Indikationen zu bewerben, gegen die freie Meinungsäußerung verstoße.¹²² Im Einzelnen ging es in diesem Fall um die Promotion des Medikaments Xyrem (Inhaltsstoff Natrium-oxybat, ein Salz der Gamma-Hydroxybuttersäure) von der Firma Orphan Medical, Inc., das im Juli 2002 von der FDA für die Behandlung der Narkolepsie bei Erwachsenen mit einem mit einem kurzzeitigen Verlust des Muskeltonus (Kataplexie) zugelassen worden war. Im November 2005 wurde die Zulassung auf das Symptom der exzessiven Tagesschläfrigkeit erweitert.¹²³ Der Vertriebsmitarbeiter Alfred Caronia hat nachweislich das Medikament für mehrere Off-Label-Anwendungen beworben, darunter Indikationen wie chronische Schmerzen, Fibromyalgie oder chronische Fatigue, aber auch für die Anwendung bei Jugendlichen unter 16 Jahren.¹²² In erster Instanz wurde Caronia schuldig gesprochen. Er legte dann jedoch Einspruch ein, und bekam in zweiter Instanz

¹²¹ Kuyuncu A. Der Off-Label-Use von Arzneimitteln – kompaktes Rechtsupdate [Internet]. 2013 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.mayerbrown.com/files/Publication/6f748440-8d35-42ad-855d-f2ee1ef2077f/Presentation/PublicationAttachment/ef1ed92f-d323-4e9a-9b49-f3a9b0093268/Regulatory%20Affairs_jan2013.pdf

¹²² United States Court of Appeals. United States of America v. Alfred Caronia, Docket No. 09-5006-cr. 2012.

¹²³ FDA. Xyrem - Medication guide [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021196s027lbl.pdf

Recht. Er argumentierte, dass das Verbot der FDA, wahrheitsgemäße Fakten zur Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung zu bewerben, gegen sein in der Verfassung festgelegtes Recht zur Meinungsfreiheit („free speech“) verstoße.

Dieser Fall verdeutlicht die Problematik des Off-Label-Marketings: Auf der einen Seite steht das Bedürfnis, Ärzte und Patienten ein möglichst vollständiges Bild der Möglichkeiten zu geben, die ihnen in der Arzneimitteltherapie zur Verfügung stehen. Andererseits ist ein Verbot des Bewerbens nicht zugelassener Arzneimittelanwendungen im Sinne der Patientensicherheit sicherlich sinnvoll. Es besteht also, versinnbildlichend für alle nicht zugelassenen Arzneimittelanwendungen, eine Diskrepanz zwischen dem Bedürfnis nach einer sicheren Arzneimittelanwendung und dem Bedarf an wissenschaftlich fundierten Informationen, die eventuell neue Möglichkeiten für den Arzt und seinen Patienten bedeuten könnten.

12 Expertenbefragung

Die Thematik des Off-Label-Use wird in Fachkreisen sehr kontrovers diskutiert. Vor allem der Bedarf nach einer einheitlichen Definition und verstärkter Regulierung bei der nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung wurde in dieser Arbeit verdeutlicht. Die offensichtlich nicht ausreichenden Maßnahmen zur Reduzierung des Mangels an zugelassenen Arzneimitteln für Kinder, sowohl in der EU, als auch in den USA, wurde in Kapitel 10 dargestellt.

Wie eine mögliche Definition für den Begriff Off-Label-Use lauten soll, und wie der nationale Ansatz zur Regulierung sein sollte, wird jedoch aus den verschiedenen ausgewerteten Publikationen und auch aus den Lösungsansätzen der betrachteten Länder sehr unterschiedlich bewertet. Um diese Problematik von verschiedenen Experten zu bewerten und einen Lösungsansatz zu erarbeiten, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Befragung durchgeführt, bei der die Experten die bestehenden Probleme aufzeigen und vorgeschlagene Lösungen bewerten sollten.

Der Vorteil von Expertenbefragungen ist, dass hier gezielt auf Fragestellungen eingegangen werden kann, die in der Form nicht, oder nur teilweise, in Publikationen erörtert werden. Gleichzeitig werden das jeweilige Problem und die Lösungsansätze von verschiedenen Blickpunkten betrachtet, sodass bei der Auswertung eine allgemeingültige Aussage getroffen werden kann. Eine Expertenbefragung ist eine besondere Form des Leitfadenterviews. Von besonderer Bedeutung hierbei ist das Vorhandensein offen formulierter Fragen. Dies führt zu dem positiven Effekt, dass die Befragten frei antworten können, anstatt aus vordefinierten Antworten auswählen zu müssen.¹²⁴ Außerdem wird durch den Einsatz eines Fragebogens die Vergleichbarkeit der Antworten gesteigert. Befragt wurden Experten aus der jeweiligen Fachrichtung, die einen Beitrag für die in der Regel praktische Umsetzung der behandelten Thematik geben können.

Ziel der Befragung war es, zunächst eine einheitliche Definition für den Begriff Off-Label-Use zu finden. Den Experten wurde außerdem die Möglichkeit

¹²⁴ Mayer HO. Interview und schriftliche Befragung: Entwicklung, Durchführung und Auswertung. Oldenbourg Wissenschaftsverlag; 2008.

gegeben, Off-Label-Use mit eigenen Worten zu definieren, sowie ihre persönliche Ansicht zu den dringlichsten Problemen, die sich aus einer nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung ergeben, zu erläutern. Außerdem wurden die Experten zu ihrer Meinung bezüglich der Umsetzbarkeit der englischen NHS Leitlinie in das deutsche Gesundheitssystem, sowie eine daraus resultierende mögliche Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen, befragt. Im Rahmen der Befragung sollte außerdem eine objektive Aussage dazu getroffen werden, ob es Ärzten in Deutschland möglich sein sollte, mögliche Anwendungsgebiete für Arzneimittel aufzuzeigen, auch wenn diese nicht Teil der Zulassung sind, ohne gegen das Heilmittelwerbegesetz zu verstoßen.

Die Auswahl der Experten erfolgte durch eine Online-Recherche. Ausgewählt wurden praktizierende Ärzte verschiedener Fachrichtungen, ein Vertreter einer gesetzlichen Krankenkasse, ein Mitglied der Expertengruppe Off-Label des BMG, sowie ein Vertreter des Bundes der pharmazeutischen Industrie. Durch die Auswahl verschiedener Berufsgruppen sollte sichergestellt werden, möglichst verschiedene Aspekte der Problematik in Betracht zu ziehen und einen Bias durch die Einseitigkeit der Befragung zu vermeiden.

12.1 Aufbau des Fragebogens

Der erste Teil des Fragebogens beschäftigte sich mit der Frage nach einer allgemeingültigen Definition des Begriffs Off-Label-Use. Die Experten sollten dazu erst aus einer Auswahl von Definitionen aus verschiedenen Publikationen wählen, die jeweils auf verschiedene Aspekte des Off-Label-Use fokussiert waren. Anschließend hatten die Experten die Möglichkeit, gemäß ihrer Erfahrung und Expertise eine eigene Definition zu formulieren, die gegebenenfalls auch andere und zusätzliche Aspekte inkludierte, als die die in der Auswahl zur Verfügung standen. Im Anschluss sollten die Experten die aus ihrer Sicht am häufigsten auftretenden Probleme, vor allem im Hinblick auf Haftung, Retaxationen und Patientensicherheit, bei der Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use erörtern.

Im zweiten Teil des Fragebogens wurde der Gedanke einer Leitlinie, gemäß dem britischen Lösungsansatz der NHS Leitlinie (siehe hierzu Kapitel 8.1.2.1 dieser Arbeit) aufgegriffen.

Zunächst wurde die Meinung der Experten zu der Möglichkeit einer Kombination der „Expertengruppe Off-Label-Use“ des Bundesministeriums für Gesundheit (siehe hierzu Kapitel 7 dieser Arbeit) mit einer Leitlinie für verschreibende Ärzte bei der Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use eingeholt:

Die Experten sollten die Möglichkeit einer Kostenübernahme durch die GKV in Deutschland beurteilen, vorausgesetzt der verschreibende Arzt würde gemäß einer Leitlinie handeln, die an die britische NHS Leitlinie angelehnt wäre. Dies würde im weitesten Sinne eine Ergänzung zu den Bewertungen der deutschen Expertengruppe darstellen, da diese nur eine begrenzte Anzahl an Medikamenten bewerten können und eine Vielzahl von Arzneimitteln weiterhin ohne Bewertung off-label verschrieben wird. Es wurde hierbei insbesondere auf die Durchführbarkeit und Sinnhaftigkeit einer Kostenübernahme in Kombination mit einer Leitlinie abgezielt.

Anschließend wurde auf die Frage der Haftung im Schadensfall bei einer Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use (vgl. hierzu Kapitel 5 dieser Arbeit) eingegangen. Auch hier konzentrierte sich die Fragestellung auf die Möglichkeit, die verschreibenden Ärzte bei Beachtung einer entsprechenden Leitlinie, im Schadensfall zu entlasten. Die Experten sollten beurteilen, wer ihrer Meinung nach im Schadensfall bei Beachtung einer entsprechenden Leitlinie die Haftung übernehmen sollte.

Der letzte Teil des Fragebogens beschäftigte sich mit der Thematik des Off-Label Marketings (vgl. hierzu Kapitel 11 dieser Arbeit).

Die Antworten der Experten werden anonymisiert dargestellt.

12.2 Ergebnisse der Expertenbefragung

12.2.1 Definition des Begriffs „Off-Label-Use“

Den Experten wurde eine Auswahl von drei verschiedenen Definitionen des Begriffs „Off-Label-Use“ präsentiert, aus denen sie die, für Ihre Begriffe, richtige Definition auswählen sollten. Die zur Auswahl stehenden Definitionen lauteten:

Definition 1

Unter Off-Label-Use versteht man die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs.

Definition 2

Ein Off-Label-Use besteht, wenn die Anwendung zugelassener Arzneimittel zur Krankenbehandlung in den informativen Texten nicht beschrieben oder vorgesehen ist und einer entsprechenden arzneimittelrechtlichen Anpassung, einer Änderungsanzeige oder einer Neuzulassung bedürfte.

Definition 3

Off-Label-Use ist nur diejenige Arzneimittelanwendung, die eine Verpflichtung zur Neuzulassung für den pharmazeutischen Unternehmer nach §29 Abs. 3 AMG zur Folge hätte.

Entgegen der vorherigen Annahme haben sich alle Experten einstimmig für Definition 1 entschieden.

Die anderen beiden Definitionen, die den Off-Label-Use entweder als eine Arzneimittelanwendung, die eine Verpflichtung zur Neuzulassung nach §29 AMG zur Folge hätte oder die Definition von Dr. Plate, nach der Off-Label-Use eine Arzneimittelanwendung ist, die in den informativen Texten nicht vorgesehen oder beschrieben ist und dementsprechend einer Änderungsanzeige oder Neuzulassung bedürfte, wurden von den Experten einstimmig abgelehnt. Einer der befragten Experten, der unter anderem Mitglied in der Expertengruppe Off-Label

für Neurologie und Psychiatrie ist, begründete seine Auswahl damit, dass Definition eine klare Aussage innerhalb des vorhandenen regulatorischen Systems sei, die damit auch für Patienten im Prinzip verständlich sei. Diese Definition mache deutlich, dass in jedem Zulassungssystem ein Off-Label-Use automatisch generiert werde, sobald ein des Anwendungsgebiets definiert sei.

Die Auswahl der ersten Definition erfolgte also deshalb, weil sie, im Vergleich zu den anderen ausgewählten Definitionen, eher allgemein gehalten und deswegen gegebenenfalls auch besser verständlich ist. Gleichzeitig wird die Problematik verdeutlicht, nämlich, dass im jetzigen Zulassungssystem mit jeder Formulierung eines Anwendungsgebiets ein Off-Label-Use nahezu unvermeidbar wird.

Die Experten wurden außerdem gebeten, Off-Label-Use mit ihren eigenen Worten zu definieren. Die einzelnen Definitionen der Experten sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Expertendefinitionen Off-Label Use

Berufsbezeichnung	Definition für den Begriff Off-Label-Use
Allgemeinmediziner	„Anwendung (von Arzneimitteln) außerhalb der Zulassung oder zulassungsüberschreitende Anwendung.“
Psychotherapeutin	„Verordnung eines Medikaments, von dem man weiß, dass es bei der vorliegenden Erkrankung hilfreich ist, ohne dass es zur Therapie dieser Erkrankung (offiziell) zugelassen wurde.“
Pädiater	„Anwendung außerhalb der Zulassung, also auch andere Applikationswege, andere Altersgruppen.“
Allgemeinmediziner	„Verschreibung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, für die keine Zulassungsindikation besteht.“
Leiter Zulassung Europa beim BPI	„Die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs.“
Neurologe, Mitglied Expertengruppe Off-Label	„Ein Off-Label-Use liegt vor, wenn eine zugelassene Substanz außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs (außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets der zugelassenen Dosierung, außerhalb der zugelassenen Zubereitung) eingesetzt wird. Dieses setzt voraus, dass alle zugelassenen Substanzen stets eine fortlaufend aktualisierte Monografie besitzen, deren Aktualisierung durch das BfArM sicherzustellen wäre.“

Berufsbezeichnung	Definition für den Begriff Off-Label-Use
Leiter Arzneimittel bei einer GKV	„In medizinisch begründeten Einzelfällen kann mit den etablierten und zugelassenen Standardtherapien kein Behandlungserfolg mehr erzielt werden, sodass Arzneimittel außerhalb ihres Zulassungsbereichs zum Einsatz kommen.“

12.2.2 Probleme durch die Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use

Anschließend wurden die Experten gebeten, die Hauptprobleme, die aus ihrer Sicht durch die Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use entstehen, darzustellen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3:
Probleme durch die Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use aus Expertensicht

Berufsbezeichnung	Problematik aus Expertensicht
Allgemeinmediziner	„Haftungsrechtliche Probleme bei Entwicklung von UAW, welche bei zulassungsgerechter Anwendung keine Haftungsprobleme verursachen würden.“
Ärztin, Psychotherapeutin	„Hartnäckige Anfragen durch Krankenkassen.“
Pädiater	„Verunsicherungen. Sinnvolle Medikamente werden aus Unsicherheit nicht verwendet oder Dosierungen werden nicht richtig angepasst.“

Berufsbezeichnung	Problematik aus Expertensicht
Allgemeinmediziner	„Haftungsrechtliche Probleme.“
Leiter Zulassung Europa beim BPI	„Die Erstattungsproblematik, wenn Ärzte Arzneimittel off-label für Patienten verordnen entsteht das Problem, dass der Nutzen für die Indikation nicht behördlich geprüft wurde.“
Neurologe, Mitglied Expertengruppe Off-Label	„Die Verunsicherung der Ärzte und der Patienten, sowie Angst vor unberechtigten oder überzogenen Regressen. Die Haftungsfrage ist eigentlich dann, wenn ein häufiger Off-Label-Use allgemein bekannt ist, z.B. in Leitlinien empfohlen wird, kein eigentliches Problem. Wesentlich für die Optimierung in der Versorgung bei zwingend fallindividuell gebotenen Off-Label-Use, ist die fehlende, systematische und verpflichtende Einbindung in qualifizierte Register, um eine Nutzen-Risiko-Bewertung zu gewinnen.“
Leiter Arzneimittel bei einer GKV	„Ein Hauptproblem stellt die Haftung dar. Wenn der Pharmazeutische Hersteller nicht die Haftungsübernahme auch außerhalb der zugelassenen Indikationen erklärt, liegt das Risiko ausschließlich beim Arzt. Ein weiteres Problem ist hier die Sorge vor Regressen und Wirtschaftlichkeitsprüfungen. Hier hilft nur eine im Sinne der BSG-Rechtsprechung dokumentierte Begründung in den Arztunterlagen. Bei stichhaltigen Begründungen ist mir kein Regress bekannt. Patientenzustimmung ist zwingend einzuholen. Bei Unsicherheiten kommt es hier auf die Beratung durch den Arzt an.“

12.2.3 Lösungsansatz: Leitlinie nach dem Modell der britischen NHS-Guideline

Die nächste Frage beschäftigte sich mit der Idee, einen Off-Label-Use bei Vorhandensein einer Leitlinie, die an die britische NHS-Guideline angelehnt wäre, durch gesetzliche Krankenkassen erstattungsfähig zu machen. Dies sollte als Ergänzung zu der Arbeit der Expertengruppe „Off-Label“ des Bundesministeriums für Gesundheit“ (vgl. hierzu Kapitel 7 dieser Arbeit) gedacht sein. Die Experten sollten beurteilen, ob es sinnvoll und durchführbar wäre, dass der Kostenträger die Kosten für die Behandlung mit Arzneimitteln im Off-Label-Use übernimmt, sofern sich der Arzt an eine entsprechende Leitlinie hält.

Die Ergebnisse der Befragung sind in Tabelle 4 festgehalten:

Tabelle 4:
Möglichkeit der Kostenübernahme eines Off-Label-Use durch die GKV bei Beachtung einer entsprechenden Leitlinie aus Expertensicht

Berufsbezeichnung	Expertensicht
Allgemeinmediziner	„Ja, eine Leitlinie bietet Rechtssicherheit und eine Evidenzbasis für eine mögliche Zulassungserweiterung.“
Ärztin, Psychotherapeutin	„Absolut sinnvoll, da, wenn verordnet, das Arzneimittel im Off-Label-Use die bestmögliche Therapie darstellt. Allerdings befürchte ich noch mehr Bürokratie und „Rechtfertigungspflicht“, damit die Kostenträger dies akzeptieren.“
Pädiater	„Sinnvoll, allerdings nur ein Teil des Problems. Betroffen wäre ja vor allem der niedergelassene und ambulante Sektor von der Kostenübernahme. Die Hauptprobleme entstehen aber auch im stationären Bereich, wo die Kostenübernahme (keine) Rolle spielt. Das NHS-Modell ist aber sonst ein praktikabler Weg.“

Berufsbezeichnung	Expertensicht
Allgemeinmediziner	„Ja, alternativ wäre auch über eine Beschleunigung des Zulassungsverfahrens für die entsprechende Indikation nachzudenken.“
Leiter Zulassung Europa beim BPI	„Die Leitlinie ist mir nicht bekannt, grundsätzlich können von der Expertengruppe nicht alle Fälle von Off-Label-Use geprüft werden, die Expertengruppe muss sich auf „häufigen“ Off-Label-Use beschränken, da für seltenen Off-Label-Use vielfach keine auswertbaren Daten vorliegen.“
Neurologe, Mitglied Expertengruppe Off-Label	„Das Urteil des BSG bezieht sich auf eine seltene Erkrankung und ist aus Sicht des NAMSE-Prozesses sehr einengend. Nicht nur in UK, sondern auch in Frankreich gibt es Regelungen, die mit einbezogen werden sollten. Die Guidelines des NHS sind sehr extensiv und multidimensional ausgelegt. Sie sind keineswegs für den nach Meinungsbildung suchenden Arzt optimal. Die Kriterien solcher Listen sind zu formalistisch und werden den tatsächlichen Entscheidungsfindungsprozessen in der fallindividuellen Problemstellung nicht gerecht.“
Leiter Arzneimittel bei einer GKV	„In Deutschland werden die Guidelines nicht von den Kostenträgern erstellt, sondern sogenannte Leitlinien von den jeweiligen ärztlichen Fachgesellschaften verabschiedet. Insofern erscheint eine Kostenübernahme mit dem alleinigen Hinweis auf eine ärztliche Leitlinie nicht sinnvoll. Entsprechende Regelungen müssen sich in den Arzneimittelrichtlinien des GBA wiederfinden. Insofern führt kein Weg an der eingesetzten Expertengruppe vorbei.“

12.2.4 Haftung im Schadensfall

Im Anschluss an die Frage nach der Erstattungsproblematik wurden die Experten gebeten, ihre Meinung zur Haftungsproblematik darzulegen. In Großbritannien übernimmt der NHS Trust die Haftung, sollte der Patient durch die Verschreibung eines nicht zugelassenen Arzneimittels zu Schaden kommen, vorausgesetzt der verschreibende Arzt befolgt die entsprechende NHS-Guideline. Dasselbe gilt auch für die off-label Verschreibung von Arzneimitteln für Kinder, solange das Arzneimittel im „BNF for Children“ zu finden ist (vgl. hierzu Kapitel 8.1). Die Experten sollten nun darlegen, wer ihrer Meinung nach die Haftung im Schadensfall nach Anwendung eines Arzneimittels im Off-Label-Use übernehmen sollte.

Die Antworten der Experten sind in Tabelle 5 festgehalten:

Tabelle 5: Expertenmeinung zur Haftungsfrage im Schadensfall nach einem Off-Label-Use

Berufsbezeichnung	Expertenmeinung
Allgemeinmediziner	„Pharmaunternehmen bei ordnungsgemäßer Anwendung des Arzneimittels.“
Psychotherapeutin	Keine Angabe
Pädiater	„Der Bund, ähnlich dem Konzept bei Impfschäden von vom RKI empfohlenen Impfungen.“

Berufsbezeichnung	Expertenmeinung
Allgemeinmediziner	„Nach dokumentierter Aufklärung über pro und contra und möglicher UAW haftet niemand.“
Leiter Zulassung Europa beim BPI	„Für pharmazeutische Probleme haftet in der Regel der Hersteller, auch, wenn es sich um einen naheliegenden Fehlgebrauch handelt. Wenn er um den Off-Label-Use weiß, steigt das Haftungsrisiko für den Hersteller. Grundsätzlich ist es sinnvoll wie in Großbritannien zu verfahren, da die Krankenkassen den Off-Label-Use gesondert genehmigen, könnte man ihnen auch die Haftung in diesem Fall übertragen.“
Neurologe, Mitglied Expertengruppe Off-Label	„Unabhängig von einer Leitlinie könnte im jetzigen System ein unabhängiger Fonds anteilig aus der pharmazeutischen Industrie, GKV und PKV etc. gebildet werden, der auch qualifizierte Register führt und als Dialogforum fungieren könnte. Es wäre interessant, die Häufigkeit und tatsächlichen Kosten zu kennen.“
Leiter Arzneimittel bei einer GKV	„Für Arzneimittel im Off-Label-Use, die durch die Expertengruppe bewertet und in den Richtlinien verankert wurden, existieren teilweise Erklärungen der pharmazeutischen Hersteller auch zur Haftungsübernahme in diesen Fällen. In allen anderen Fällen steht die Therapiefreiheit und -verantwortung der Ärzte im Vordergrund. Da wir (die GKV) nur ärztliche Leitlinien kennen, kann die Haftung auch nicht auf die Krankenkassen übertragen werden.“

12.2.5 Off-Label Marketing

Die letzte Frage der Expertenbefragung beschäftigte sich mit Off-Label Marketing von Arzneimitteln. Ein US-Bundesgericht, entschied im Dezember 2012, dass Off-Label Marketing keine illegale Werbung sei, sondern, dass das Verbot ein Arzneimittel für nicht zugelassene Indikationen zu bewerben, gegen die freie Meinungsäußerung verstoße (vgl. hierzu Kapitel 11). In Anbetracht dessen sollten die Experten beurteilen, ob es in Deutschland möglich sein sollte, den Ärzten mögliche Anwendungsgebiete aufzuzeigen, auch wenn diese nicht Bestandteil der Zulassung sind.

Die Antworten der Experten sind in Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6:
Expertenmeinung zum Thema Off-Label Marketing

Berufsbezeichnung	Expertenmeinung
Allgemeinmediziner	„Die Indikationen sollten von den einzelnen Fachgesellschaften nach Expertenbeschluss aufgestellt werden.“
Ärztin, Psychotherapeutin	„Im Sinne des Patienten sollte ihm die bestmögliche Therapie zukommen, unabhängig davon, wofür ein Medikament zugelassen ist der nicht. Dafür ist ein informierter Arzt natürlich Voraussetzung. Als Ärztin halte ich es allerdings für wichtig, kritisch zu prüfen, von wem welche Information kommt und insbesondere Werbung von pharmazeutischen Unternehmen grundsätzlich skeptisch zu sehen. Eine unabhängige Information über die möglichen Anwendungsgebiete wäre wünschenswert.“
Pädiater	„Ja, aber nicht als Werbung. Wenn das pharmazeutische Unternehmen das so bewerben will, soll es die Zulassung dafür erwerben Es ist aber sinnvoll, Off-Label-Use z.B. in Fachbüchern nicht zu verteuern, sondern als z.T. sinnvolle Therapieoption zu erwägen.“

Expertenbefragung

Berufsbezeichnung	Expertenmeinung
Leiter Zulassung Europa beim BPI	„Dem steht u.a. §3a HWG entgegen.“
Neurologe, Mitglied Expertengruppe Off-Label	„Nein, dies ist eine innerärztliche Aufgabe. Wenn der pharmazeutische Unternehmer solche Informationen geben will, muss dies an konkrete Forschung gebunden sein mit dem Ziel durch eine Zulassungserweiterung zu einer Verbesserung der Behandlungssituation beizutragen. Durch eine U.S.-ähnliche Regelung wäre die Gefahr eines unkontrollierten Marketings erheblich und aus meiner Sicht nicht hinnehmbar.“
Leiter Arzneimittel bei einer GKV	„In Deutschland gibt es das Heilmittelwerbegesetz, welches klare Regelungen zu Arzneimittelinformationen an Ärzte und Patienten beinhaltet. Meines Erachtens sollte diese stringente Regelung nicht aufgeweicht werden. Nur so wird ein möglicher Missbrauch vermieden.“

13 Diskussion

Die Expertenbefragung im Rahmen dieser Arbeit, in Ergänzung zur Literaturrecherche, hat es ermöglicht, bisher ungeklärte Fragestellungen zur Problematik des Off-Label-Use aus verschiedenen Blickwinkeln zu betrachten.

13.1 Praktische Anwendbarkeit verschiedener Definitionen für „Off-Label-Use“

Insbesondere die Frage nach einer allgemein gültigen Definition des Begriffs hat unerwartete Ergebnisse ergeben. In der Arbeit von Dr. Vanessa Plate wurde bereits eine Definition erarbeitet, die in vergleichbarer Form auch an anderen Stellen der Literatur zu finden ist. Sie verknüpft einen Off-Label-Use an die theoretische Verpflichtung zur Neuzulassung, bzw. einer Änderungsanzeige:

„Ein Off-Label-Use besteht, wenn die Anwendung zugelassener Arzneimittel zur Krankenbehandlung in den informativen Texten nicht beschrieben oder vorgesehen ist und einer entsprechenden arzneimittelrechtlichen Anpassung, einer Änderungsanzeige oder einer Neuzulassung bedürfte.“(19)

Diese Definition würde einen relativ eng gefassten Begriff bedeuten. Die Zustimmung zur Änderungsanzeige erfolgt durch die zuständige Zulassungsbehörde nach §29 Abs. 2a AMG. Eine Zustimmungspflicht besteht unter anderem bei einer Änderung der Angaben nach den §§10, 11 und 11a AMG über

- die Dosierung,
- die Art oder die Dauer der Anwendung,
- die Anwendungsgebiete, soweit es sich nicht um die Zufügung einer oder Veränderung in eine Indikation handelt, die einem anderen Therapiegebiet zuzuordnen ist, eine Einschränkung der Gegenanzeigen, Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Mitteln.

Eine Neuzulassung muss nach §29 Abs. 3 AMG unter anderem bei

- einer über das bestehende Therapiegebiet hinausgehenden Änderung der Anwendungsgebiete

- oder einer Änderung in eine nicht vergleichbare Darreichungsform erfolgen.

Die von Dr. Plate vorgeschlagene Definition hat den Vorteil, dass sie einen sehr klaren und eindeutigen Rahmen für den Begriff setzt. Die Aussage, dass die entsprechende Arzneimittelanwendung

„einer entsprechenden arzneimittelrechtlichen Anpassung, einer Änderungsanzeige oder einer Neuzulassung bedürfte“

schränkt den Spielraum dessen, welche Behandlung unter einen Off-Label-Use fällt und was nicht, insofern ein, dass das Arzneimittelgesetz schließlich klar definiert, wann eine Neuzulassung oder eine Änderungsanzeige zu erfolgen hat. Dennoch entschieden sich die Experten einstimmig für die folgende vorgeschlagene Definition:

„Unter Off-Label-Use versteht man die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs.“

Daraus ergibt sich, dass die Definition aus Expertensicht eine klare Aussage innerhalb des bestehenden regulatorischen Systems sein sollte, die aber auch für Patienten klar verständlich sein sollte. Eine Definition, wie sie verschiedenen Ortes vorgeschlagen wurde, die einen Off-Label-Use an die Notwendigkeit der Neuzulassung, bzw. an eine Änderungsanzeige, verknüpft, wurde von den befragten Experten einstimmig abgelehnt. Die mögliche Definition des Begriffs müsste also aus Expertensicht vergleichsweise weit gefasst sein. Nachteilig scheint an dieser von den Experten gewählten Definition, dass sie dennoch offenlässt, welche Arzneimittelanwendung eindeutig einem Off-Label-Use zuzuordnen ist und welche nicht.

13.2 Mögliche Maßnahmen durch Behörden und pharmazeutische Industrie

Neben der Problematik der fehlenden Legaldefinition des Begriffs Off-Label-Use ist ein weiteres Problem, dass verschreibende Ärzte häufig nicht über ausreichend Informationen verfügen und unsicher über den richtigen Umgang mit einem Off-Label-Use sind. Ihre Hauptängste sind Retaxationen und haftungsrechtliche Konsequenzen. In dieser Arbeit wurde deutlich, dass eine Kombination aus mehreren Vorgehensweisen bei nicht zugelassenen Arzneimittelanwendungen zur größtmöglichen Sicherheit sowohl bei Patienten, ihren Pflegern oder Erziehungsberechtigten, als auch bei den verschreibenden Ärzten führen sollte. Zum einen ist ein Komitee, wie die Expertengruppe Off-Label des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit, die eine Bewertung von häufig vorkommendem Off-Label-Use anhand des aktuellen Stands der Wissenschaft vornimmt, mit Sicherheit sinnvoll. Für sich alleine betrachtet scheint dies jedoch nicht ausreichend, da die Arbeit der Expertengruppe der Vielzahl von unterschiedlichsten Arzneimittelanwendungen bei diversen Krankheitsbildern, Altersgruppen, usw., die außerhalb der Zulassung erfolgen, nicht gerecht werden kann.

In Ergänzung zu der bereits vorhandenen „Expertengruppe Off-Label“ könnte auch eine „temporäre Zulassung“, angelehnt an die französischen RTUs, in Erwägung gezogen werden. Der pharmazeutische Unternehmer würde dazu verpflichtet, alle nicht zulassungskonformen Anwendungen seines Arzneimittels eng zu überwachen und jeden Off-Label-Use umgehend zu melden. Nach Überprüfung der Informationen über den Off-Label-Use in der jeweiligen Indikation, würde zwischen der zuständigen Behörde und dem Zulassungsinhaber ein formeller Vertrag in Form einer „temporären Off-Label-Zulassung“ geschlossen. In diesem Vertrag würden, wie bei den französischen RTUs, die Patientenüberwachung, die notwendigen Informationen zu Sicherheit und Wirksamkeit, die Nutzungsbedingungen, sowie der Zeitplan für die Berichterstattung an die zuständige Behörde geregelt. Die Durchführung könnte von spezialisierten Einrichtungen übernommen werden, das Follow-Up müsste, wie in Frankreich, vom pharmazeutischen Unternehmer übernommen werden.

Der Vorteil einer solchen Vorgehensweise wäre zum einen, dass ein Antrag von verschiedenen Institutionen, wie auch Patientenorganisationen eingereicht werden könnte und zum anderen, dass durch solche „temporäre Zulassungen“, die von der pharmazeutischen Industrie mitfinanziert werden müssten, eine große Menge an Informationen und Daten zu einer möglichen neuen Indikation gesammelt werden könnten. Dies erleichtert im Anschluss auch eine mögliche Zulassungserweiterung und macht im Umkehrschluss die Arzneimittelanwendung für die Patienten sicherer.

13.3 Anwendungshinweise für den Umgang mit Off-Label-Use

Da aber trotz Expertenkomitees und temporärer Zulassungen nie jede Art von Off-Label-Use kategorisiert und überprüft werden kann, ist weiterhin eine offizielle Leitlinie zum Umgang mit Off-Label-Use vonnöten, die an die britische NHS Leitlinie angelehnt sein sollte und eine Hilfe für medizinisches Fachpersonal darstellte. Die Leitlinie müsste, wie die britische NHS-Leitlinie:

- eine Definition des Begriffs Off-Label-Use, sowie
- eine Empfehlung für Ärzte zu der Vorgehensweise beim Verschreiben von Arzneimitteln im Off-Label-Use und
- schließlich eine Liste mit Arzneimitteln, die entweder eine temporäre Off-Label-Zulassung haben, oder von der Expertengruppe Off-Label bewertet wurden, enthalten.

Eine solche offizielle Leitlinie würde eine große Erleichterung für Ärzte im Umgang mit nicht zugelassenen Arzneimittelanwendungen bedeuten und könnte Unsicherheiten im Hinblick auf Haftung und Regresse, sowie auch Unsicherheiten bei Patienten, vermeiden.

13.4 Informationsaustausch im Rahmen des HWG

Da bei Ärzten und Patienten weiterhin ein großer Bedarf an möglichst wissenschaftlich fundierten Informationen zu möglichen Anwendungsgebieten eines Arzneimittels auch außerhalb seiner Zulassung besteht, wurde in dieser Arbeit auch die Frage erörtert, ob es sinnvoll wäre, die bestehenden

Regelungen des Heilmittelwerbegesetzes infrage zu stellen, um den Zugang zu Informationen zu erleichtern. Obwohl einstimmig bestätigt wurde, dass ein großer Informationsbedarf besteht, wurde dennoch ein weitestgehend unkontrollierter Informationsfluss durch die pharmazeutische Industrie von den in dieser Arbeit befragten Experten abgelehnt. Die Antwort eines Befragten fasst dies sehr treffend zusammen:

Wenn der pharmazeutische Unternehmer solche Informationen geben will, muss dies an konkrete Forschung gebunden sein mit dem Ziel durch eine Zulassungserweiterung zu einer Verbesserung der Behandlungssituation beizutragen. Durch eine US-ähnliche Regelung wäre die Gefahr eines unkontrollierten Marketings erheblich und aus meiner Sicht nicht hinnehmbar.

Diskussion

14 Lösungsansätze

Aufbauend auf der Arbeit von Frau Dr. Plate und dem Arbeitskreis von Prof. Schweim hat sich im Laufe dieser Arbeit durch die Auswertung der vorhandenen Literatur, sowie aus der Befragung der Experten aus den verschiedenen Bereichen herausgestellt, dass im Umgang mit Off-Label-Use in Deutschland eine Kombination aus mehreren Ergänzungen der derzeitigen regulatorischen Situation sinnvoll erscheint.

Die Einrichtung der Expertengruppe Off-Label des BMG in Deutschland ist ein durchaus sinnvoller Ansatz, der dem Ausmaß an off-label angewandten Arzneimitteln jedoch nicht gerecht werden kann. Dies liegt unter anderem daran, dass die Fragestellungen zu Off-Label-Use häufig nur für eine begrenzte Zeit aktuell sind und unter Umständen zum Zeitpunkt des Beschlusses bereits eine Überarbeitung der Empfehlungen notwendig werden kann. Die Thematik des Off-Label-Use und ist häufig ein Problem, das je nach Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse eine relativ schnelle Entscheidungsfindung notwendig macht. Dies macht deutlich, dass eine Expertengruppe nicht jedes off-label angewandte Arzneimittel vorhersehen und bewerten kann. Das bedeutet, dass, um eine größtmögliche Sicherheit für Ärzte und Patienten zu gewährleisten, zusätzliche regulatorische Mechanismen notwendig sind.

14.1 Temporäre off-label Zulassung

Eine Möglichkeit wäre, eine „temporäre Zulassung“, angelehnt an die französischen RTUs (vgl. hierzu Kapitel 8.2.2.1 dieser Arbeit), in Erwägung zu ziehen. Das bedeutet, dass die pharmazeutische Industrie in die Problematik miteinbezogen werden müsste, indem sie dazu verpflichtet würde, eng mit den zuständigen Behörden zusammen zu arbeiten und jeden Off-Label-Use ihres Arzneimittels umgehend zu melden. Auch Patientenorganisationen und Ärzte sollten die Möglichkeit bekommen, die zuständigen Behörden auf einen bestehenden Off-Label-Use aufmerksam zu machen. Die zuständige Behörde könnte dann, sofern es die Notwendigkeit einer „temporären off-label Zulassung“ für das jeweilige Arzneimittel erkannt hat und nach Prüfung der Datenlage, eine Art vorübergehende und rechtlich bindende Empfehlung aussprechen. Analog zu

den französischen RTUs müsste zwischen der deutschen Behörde und dem Zulassungsinhaber ein formeller Vertrag geschlossen werden, der das Patientenmonitoring, die zu überwachenden Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit, die Nutzungsbedingungen, sowie den Zeitplan für die Berichterstattung an die Behörde regelt. Die Kosten des Follow-Ups müssten vom pharmazeutischen Unternehmer getragen werden. Eine Anwendung des Arzneimittels im Anwendungsbereich, der in der „temporären off-Label Zulassung“ spezifiziert wurde, wäre dann von der GKV zu erstatten. Wichtig ist hierbei, im Hinblick auf das Heilmittelwerbegesetz und zum Schutz der Patienten, dass es weiterhin verboten sein sollte, nicht zugelassene Indikationen zu bewerben.

Der Vorteil hierbei wäre, dass durch solche „temporäre off-Label Zulassungen“, die von der pharmazeutischen Industrie mitfinanziert werden, eine große Menge an Informationen und Daten zu einer möglichen neuen Indikation gesammelt werden können. Dies erleichtert im Anschluss auch eine mögliche Zulassungserweiterung und macht die Arzneimittelanwendung für die Patienten sicherer.

14.2 Leitlinie zur Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use

Da aber auch durch eine temporäre Zulassung nicht jeder Off-Label-Use verhindert werden kann, ist es notwendig einen Leitfaden für Ärzte zur Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung zu erstellen. Die wichtigsten Kernpunkte, die der verschreibende Arzt bei der Verschreibung eines Arzneimittels im Off-Label-Use beachten muss, sind im Folgenden zusammengefasst:

1. Zunächst muss der Arzt unbedingt prüfen, ob es eine sichere zugelassene Therapieoption für den jeweiligen Patienten gibt. Die Diagnose des Patienten sollte dabei anhand der aktuellen Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) klassifiziert werden, bzw. sollte eine Zuordnung anhand von diagnosebezogenen Fallgruppen (Diagnosis Related Groups, DRG) erfolgen. Wichtig ist hierbei eine ausführliche

Dokumentation der individuellen Entscheidungsfindung des Arztes, vor allem für die bestehende Haftungsproblematik im Zusammenhang mit Off-Label-Use.

2. Wenn der verschreibende Arzt sichergestellt hat, ob dass es keine vergleichbar effektive, sichere und zulassungskonforme Behandlungsmöglichkeit gibt, ist eine ausführliche Beratung und Aufklärung des Patienten unumgänglich. Der Patient, bzw. seine Angehörigen, müssen in leicht verständlicher Sprache über den Unterschied der Anwendung des Medikamentes im Off-Label-Use zu der herkömmlichen Anwendung nach Packungsbeilage informiert werden. Wichtig ist dabei, den Patienten nicht zu verunsichern, um die Compliance zur off-label Therapie zu gewährleisten. Der Patient muss also nicht nur über die Risiken, sondern auch über die Vorteile der gewählten Therapie informiert werden. Dafür ist es auch notwendig, dass der Arzt sich vor dem Gespräch mit dem Patienten oder seinen Angehörigen ausführlich über die zugelassenen Alternativen informiert hat. Auch hier ist es essentiell, dass der Arzt diese Aufklärung ausführlich dokumentiert.

3. Im Anschluss wäre es sinnvoll, wenn dem verschreibenden Arzt die Möglichkeit einer einfachen elektronischen Übermittlung der Daten an die zuständige Behörde ermöglicht würde, sodass unter Umständen eine „temporäre Off-Label-Zulassung“ in Erwägung gezogen werden kann (vgl. Kapitel 14.1). Im Gegenzug sollte der Arzt für gewählte Therapie, eine entsprechende Dokumentation vorausgesetzt, keine Retaxationen und Schadensersatzansprüche fürchten müssen.

14.3 Verbesserungsvorschläge für die Förderung der Entwicklung kindsgerechter Arzneimittel

Wie in Kapitel 10 dargestellt, ist der Off-Label-Use vor allem bei Kindern unvermeidbar. Je jünger die Kinder sind, desto häufiger kommt Off-Label-Use aufgrund mangelnder zugelassener Alternativen vor. Das bedeutet, dass Kinder, und vor allem Kleinkinder, oft mit Arzneimitteln therapiert werden, zu denen es

keine oder nur wenige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in ihrer Altersklasse gibt.

In Kapitel 10.2 und 10.3 wurden die unterschiedlichen Ansätze in Europa und den USA dargestellt, die zu einer verbesserten Daten- und Studienlage, sowie zu vermehrt für Kindern zugelassenen Arzneimitteln führen sollen. Es hat sich gezeigt, dass trotz vieler Ähnlichkeiten der Regulierungen, der Ansatz in den USA effektiver ist. In beiden Fällen gibt es zwar eine Verpflichtung neue Arzneimittel an Kindern zu testen und Belohnungen für die freiwillige Durchführung von Studien. Aber es wurde auch deutlich, dass die vorgesehene Verlängerung der Marktexklusivität, und die damit verlängerte Monopolstellung, die durch den BPCA in den USA ermöglicht wird, attraktiver erscheint, als die „Data Protection“, die durch die PUMA in Europa gewährt wird, die einen generischen Off-Label-Use nicht verhindern kann. Außerdem ist die Möglichkeit, Studien an bereits zugelassenen Arzneimitteln einfordern zu können, wenn dies für Kinder einen Zusatznutzen gegenüber bestehender Therapieoptionen darstellt, ein bedeutendes Werkzeug zur Förderung der Sicherstellung geeigneter Medikamente für Kinder, die es so in der EU noch nicht gibt.

Deshalb ist es empfehlenswert, darüber nachzudenken, ob eine Anpassung der Belohnungen, die dem Zulassungsinhaber seitens der EU bei Durchführung von Studien an Kindern gewährt werden, nicht eher den gewünschten Effekt haben, und auch zu einer verbesserten Studienlage bei der Arzneimittelanwendung bei Kindern und der damit verbundenen Zulassungserweiterungen führt. Dadurch würde auch das hohe Ausmaß an Off-Label-Use im pädiatrischen Bereich, und die damit einhergehende Unsicherheit der Therapie für die Kinder, deutlich verringert werden.

15 Zusammenfassung und Ausblick

Ein Off-Label-Use ist, realistisch gesehen, aus dem ärztlichen Alltag nicht wegzudenken. In dieser Arbeit wurde verdeutlicht, dass es bei der Problematik des Off-Label-Use mehrere ungelöste Problematiken gibt:

Zum einen werden in den Leitlinien der Fachgesellschaften in nicht unerheblichem Maß Arzneimittel zur Anwendung außerhalb der Zulassung empfohlen. Der Off-Label-Use ist beispielsweise in den Leitlinien zur Arzneimitteltherapie bei Kindern wegen des Mangels an pädiatrischen Medikamenten zur Regel geworden. Die Befragung der Experten, sowie die Auswertung der Literatur basierend auf der Arbeit des Projektes „Vergleichende Untersuchung des Off-label-, Unlicensed- und Compassionate-Use in ausgewählten Industriestaaten“ hat ergeben, dass es bei den verschreibenden Ärzten große Unsicherheiten insbesondere bezüglich Haftung und Angst vor Regressen gibt, da eine offizielle Leitlinie, wie mit einem Off-Label-Use im ärztlichen Alltag umgegangen werden soll, in Deutschland fehlt.

Zum anderen bestehen oftmals Unsicherheiten darüber, welche medizinische Anwendung unter die Bezeichnung „Off-Label-Use“ fällt, weshalb diese zuweilen nicht richtig ein- und zugeordnet werden kann. Die Mehrdeutigkeit des Begriffs kann zu einer falschen Beratung und infolgedessen auch zu ungültigen Einverständniserklärungen der Patienten führen, was schließlich auch haftungsrechtliche Probleme und Retaxationen nach sich zieht. In der Literaturrecherche wurde deutlich, dass insbesondere in Fachkreisen eine Legaldefinition des Begriffs Off-Label-Use benötigt und gefordert wird.

In dieser Arbeit wurden als Lösungsansätze für diese Problemstellung verschiedene Vorgehensweisen verglichen. Zum einen wurde das US-amerikanische Vorgehen zur Förderung der Entwicklung von kindsgerechten Arzneimitteln mit den europäischen Initiativen gegenübergestellt. Des Weiteren wurde der französische und der englische Ansatz zum Umgang mit der Off-Label-Use-Problematik mit dem deutschen Lösungsansatz gegenübergestellt und die Vor- und Nachteile der jeweiligen Vorgehensweisen erörtert.

Im Rahmen einer Expertenbefragung wurden ausgewählte Definitionen des Begriffs Off-Label-Use den Experten zur Auswahl vorgegeben. Erstaunlicherweise entschieden sich alle Experten einstimmig für die sehr allgemein gehaltene Definition:

„Unter Off-Label-Use versteht man die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs.“

Zusammenfassend lässt sich feststellen:

5. In Deutschland ist eine offizielle Leitlinie zum Umgang mit Off-Label-Use vonnöten, die an die britische NHS Leitlinie angelehnt sein könnte und eine Hilfe für medizinisches Fachpersonal darstellt. Dadurch könnten Unsicherheiten im Hinblick auf Haftung und Regresse, sowie auch Unsicherheiten bei Patienten vermieden werden. Ein essentieller Bestandteil einer solchen Leitlinie muss eine klare Begriffsbestimmung sein. Die Expertenbefragung hat ergeben, dass die Definition von „Off-Label-Use“ eine klare, auch für den Patienten verständliche Aussage innerhalb des bestehenden regulatorischen Systems sein sollte. Eine Definition, wie sie verschiedenen Ortes vorgeschlagen wurden, die einen Off-Label-Use an die Notwendigkeit der Neuzulassung, bzw. an eine Änderungsanzeige knüpft, wurde von den befragten Experten einstimmig abgelehnt. Die mögliche Definition des Begriffs müsste also aus Expertensicht vergleichsweise weit gefasst sein.

6. In Ergänzung zu der bereits vorhandenen „Expertengruppe Off-Label“ sollte auch eine „temporäre off-label Zulassung“, angelehnt an die französischen RTUs, in Erwägung gezogen werden. Der Vorteil hierbei wäre zum einen, dass ein Antrag von verschiedenen Institutionen, wie auch Patientenorganisationen eingereicht werden kann und zum anderen, dass durch solche „temporäre Zulassungen“, die von der pharmazeutischen Industrie mitfinanziert werden, eine große Menge an Informationen und Daten zu einer möglichen neuen Indikation gesammelt werden können. Dies erleichtert im Anschluss auch eine mögliche Zulassungserweiterung und macht die Arzneimittelanwendung für die Patienten sicherer.

7. Es wäre sinnvoll, eine Anpassung der Belohnungen, die dem Zulassungsinhaber seitens der EU bei Durchführung von Studien an Kindern gewährt werden, zu überarbeiten und an das US-amerikanische System anzupassen. Die vorgesehene Verlängerung der Marktexklusivität und die damit verlängerte Monopolstellung, die durch den BPCA in den USA ermöglicht wird, scheint ein effektives Mittel zu sein, die Zulassungsinhaber dazu zu bewegen, vermehrt Studien an Kindern durchzuführen.

8. Eine Änderung der Regelungen, wie sie im Heilmittelwerbeengesetz derzeit getroffen wurden, die den unkontrollierten Informationsfluss durch die Pharmazeutische Industrie bei nicht zugelassenen Arzneimittelanwendungen verhindern, sind zur Sicherheit von Patienten nicht zu empfehlen. Der Nutzen von zusätzlichen Informationen zu möglichen, nicht zugelassenen Anwendungsgebieten eines Arzneimittels überwiegt das Risiko für Patienten und Ärzte in diesem Fall nicht.

Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, die praktische Anwendbarkeit der Lösungsansätze und Begriffsbestimmungen zu testen. Die hier erarbeiteten Lösungsvorschläge sollten von einer größeren Gruppe von Experten mit dem Ziel diskutiert werden, eine sichere und einheitliche Vorgehensweise beim Umgang mit Off-Label-Use in Deutschland für Ärzte und Patienten zu etablieren. Darüber hinaus wären Maßnahmen zu einer internationalen Vereinheitlichung sowohl bei der Definition des Begriffs, als auch bei der Schaffung einer Leitlinie bzw. der Einführung von „temporären Zulassungen“, zu erörtern und in die Wege zu leiten.

Die Erweiterung des bestehenden regulatorischen Systems im Sinne der vorgeschlagenen Lösungsansätze würde die Unsicherheiten der verschreibenden Ärzte deutlich verringern und gleichzeitig auch eine bedeutende Erhöhung der Patientensicherheit mit sich bringen.

Anhang

16.1 Anhang 1: Fragebogen Expertenbefragung	115
16.2 Anhang 2: Anschreiben Experten	123
16.3 Anhang 3: Tabellenverzeichnis	125
16.4 Anhang 4: Abbildungsverzeichnis	125

15.1 Anhang 1: Fragebogen Expertenbefragung



Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Expertenbefragung im Rahmen der Dissertation „Erstellung einer Anleitung zur Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use für die ICH“

Die Befragung erfolgt zu Humanarzneimitteln. Im Mittelpunkt der Befragung steht die Einschätzung des Befragten oder seines Stellvertreters.

Freiwillige Angaben

Name, Vorname

.....

Berufsbezeichnung

.....

Telefon

.....

E-Mail

.....

Diese Befragung dient ausschließlich akademischen Zwecken. Ihre Daten werden nicht an Dritte weitergegeben.

Zweck der Befragung

Die Problematik des Off-label-Use wird sehr treffend von der deutschen Ärzteschaft als „schwieriger Spagat zwischen Arzneimittel-, Sozial- und Haftungs- und Berufsrecht“ beschrieben. Gleichzeitig wird mehr Transparenz über die medizinischen, juristischen, aber auch ökonomischen Dimensionen des Off-Label-Use gefordert. Bei medizinischem Personal bestehen oftmals Unsicherheiten darüber, welche medizinische Anwendung unter die Bezeichnung „Off-Label-Use“ fällt und können diese deswegen zuweilen nicht richtig ein- und zuordnen. Die Mehrdeutigkeit des Begriffs führt zu einer falschen Beratung und infolgedessen auch zu ungültigen Einverständniserklärungen der Patienten, was schließlich auch zu haftungsrechtlichen Problemen und Retaxationen führt.

Ziel dieser Befragung ist es, zunächst eine einheitliche Definition für den Begriff Off-Label-Use zu finden. Weiterhin soll eine Hilfe für medizinisches Fachpersonal zur kurz- und langfristigen Regelung für die Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln erstellt, und schließlich auch eine Möglichkeit zur Überwindung derzeitiger Einschränkungen der nicht zugelassenen Arzneimittelanwendung, wie sie beispielsweise durch die begrenzte Erstattungsfähigkeit entstehen, erarbeitet werden. Es soll ein Verfahren entwickelt werden, das auf dem Modell der britischen NHS Leitlinie basiert und einen sicheren Off-Label-Use von Arzneimitteln ermöglicht.

Frage 1

Das Fehlen eines international gültigen Rechtsbegriffs kann zu einer Vielzahl von Problemen führen. Häufig bestehen Unsicherheiten darüber, welche medizinische Anwendung unter die Bezeichnung „Off-Label-Use“ fällt und können von Angehörigen der Heilberufe deswegen zuweilen nicht richtig ein- und zugeordnet werden. Die Mehrdeutigkeit des Begriffs führt zu einer falschen Beratung und infolgedessen auch zu ungültigen Einverständniserklärungen der Patienten, was schließlich auch zu haftungsrechtlichen Problemen und Retaxationen führen kann.

Wählen Sie bitte eine der folgenden Definitionen für den Begriff „Off-Label-Use“ aus, der Ihrer Erfahrung nach am zutreffendsten ist:

Definition 1

Unter Off-Label-Use versteht man die Verordnung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs.

Definition 2

Ein Off-Label-Use besteht, wenn die Anwendung zugelassener Arzneimittel zur Krankenbehandlung in den informativen Texten nicht beschrieben oder vorgesehen ist und einer entsprechenden arzneimittelrechtlichen Anpassung, einer Änderungsanzeige oder einer Neuzulassung bedürfte.

Definition 3

Off-Label-Use ist nur diejenige Arzneimittelanwendung, die eine Verpflichtung zur Neuzulassung für den pharmazeutischen Unternehmer nach § 29 Abs. 3 AMG zur Folge hätte.

Bitte begründen Sie Ihre Auswahl:

Anhang

.....
.....

Frage 2

Bitte definieren Sie mit Ihren eigenen Worten den Begriff „Off-Label Use“.

.....
.....

Frage 3

Durch die Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln entstehen eine Vielzahl von Problemen, wie beispielsweise haftungsrechtliche Probleme, Retaxationen oder Patientenunsicherheiten.

Was sind Ihrer Meinung nach die Hauptprobleme, die durch die Off-label-Anwendung von Arzneimitteln entstehen können?

.....
.....

Frage 4

Als Reaktion auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 und als erster Ansatz zur Lösung der Off-Label-Use-Problematik wurde in Deutschland die „Expertengruppe Off-Label-Use“ des Bundesministeriums für Gesundheit eingerichtet. Aufgabe der Expertengruppe ist es, festzustellen in welchen Fällen für die Behandlung von schweren Krankheiten auch zu Lasten der GKV Arzneimittel eingesetzt werden können, die für diese Erkrankung noch keine Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz haben. Es gibt aber immer noch eine Vielzahl von Arzneimitteln, die regelmäßig off-label angewandt werden, die von der Expertengruppe noch nicht bewertet wurden. Ein möglicher Lösungsansatz wäre eine Leitlinie nach dem Modell der britischen NHS Guideline. Sofern sich verschreibende Ärzte streng an diese Guideline halten, wäre dann eine Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen möglich.

Denken Sie, dass es sinnvoll und durchführbar wäre, dass der Kostenträger die Kosten für Arzneimittel im Off-Label-Use übernimmt, sofern sich der verschreibende Arzt an eine entsprechende Leitlinie hält? Bitte begründen Sie Ihre Aussage.

.....
.....

Frage 5

Eines der Hauptprobleme, die durch den Off-Label-Use entstehen, ist die Frage, wer im Schadensfall die Haftung übernehmen muss. In Großbritannien übernimmt der NHS Trust die Haftung, sollte der Patient durch die Verschreibung eines nicht zugelassenen Arzneimittels zu Schaden kommen, vorausgesetzt die „Guideline for Unlicensed and Off-Label-Use of Medicines“ wurde befolgt. Dasselbe gilt auch für die off-label Verschreibung von Arzneimitteln für Kinder, solange das Arzneimittel im BNF for children (British National Formulary) zu finden ist.

Wer sollte Ihrer Meinung nach im Schadensfall nach einer Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use, bei Beachtung einer entsprechenden Leitlinie, die Haftung übernehmen? Bitte begründen Sie ihre Antwort.

.....
.....

Frage 6

Im Dezember 2012 hat das U.S. Bundesgericht entschieden, dass Off-Label-Marketing keine illegale Werbung sei, sondern, dass das Verbot ein Arzneimittel für nicht zugelassene Indikationen zu bewerben, gegen die freie Meinungsäußerung verstoße.

Denken Sie, dass es in Deutschland möglich sein sollte, den Ärzten mögliche Anwendungsgebiete für ein Arzneimittel aufzuzeigen, auch wenn diese nicht Bestandteil der Zulassung sind? Bitte begründen Sie Ihre Antwort.

.....
.....

15.2 Anhang 2: Anschreiben Experten



Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Maria Luise Bauer, M.Sc.
Pharmazeutisches Institut
Drug Regulatory Affairs
Brühlerstr. 7
53119 Bonn

Sehr geehrte Frau/Herr.....,

im Rahmen der Forschungsarbeit für meine Promotion in der Arbeitsgruppe „Drug Regulatory Affairs“ des pharmazeutischen Instituts der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn möchte ich eine Befragung zur Thematik „Off-Label-Use“ durchführen.

Ziel meiner Arbeit ist es eine einheitliche Definition für den Begriff „Off-Label-Use“ zu finden, sowie eine Richtlinie zur sicheren Off-Label-Verschreibung und Anwendung von Arzneimitteln zu entwerfen. Die beiden Schwerpunkte der Befragung liegen bei der Einschätzung ausgewählter Definitionen zum Begriff „Off-Label-Use“, sowie Fragen zu Lösungsansätzen für häufig auftretende Probleme im Zusammenhang mit Off-Label-Verschreibungen.

Durch diese Befragung erhoffe ich mir, die Sichtweise von Experten erlangen zu können und diese in meine Forschungsarbeit einbauen zu können. Ich würde mich sehr freuen, wenn Sie durch eine Teilnahme Ihre Sichtweise und Expertise in meine Arbeit einfließen lassen würden.

Mit freundlichen Grüßen,

Maria Luise Bauer, M.Sc

Anhang

.

15.3 Anhang 3: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen Off-Label Use	61
Tabelle 2: Expertendefinitionen Off-Label Use	88
Tabelle 3: Probleme durch die Anwendung von Arzneimittel im Off-Label-Use aus Expertensicht	89
Tabelle 4: Möglichkeit der Kostenübernahme eines Off-Label-Use durch die GKV bei Beachtung einer entsprechenden Leitlinie aus Expertensicht	91
Tabelle 5: Expertenmeinung zur Haftungsfrage im Schadensfall nach einem Off- Label-Use.....	93
Tabelle 6: Expertenmeinung zum Thema Off-Label Marketing	95

15.4 Anhang 4: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Raster des MDK zur Begutachtung eines Off-Label-Use aus sozialmedizinischer Sicht	40
Abbildung 2: Verhältnis von Unlicensed-, Compassionate- und Off-Label Use im zeitlichen Verlauf der Arzneimittelzulassung	59

16 Literaturverzeichnis

1. Vfa-Positionspapier. Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen [Internet]. 2017;1–10 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.vfa.de/download/pos-off-label-use.pdf>
2. FDA. FDA Modernization Act [Internet]; 1997 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDAMA/FullTextofFDAMALaw/UCM089145.pdf>
3. Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897–908.
4. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, Loke YK. A Safety Review and Meta-Analyses of Bevacizumab and Ranibizumab: Off-Label versus Goldstandard. *PLoS One*. 2012;7(8).
5. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, Abi-Jaoude E. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ*. 2015;351.
6. Katzemich S. Paroxetin doch nicht besser als Placebo. *Dtsch Apoth Ztg*. 2015;(40):28–9.
7. Thomas K, Schmidt MS. Glaxo Agrees to Pay \$ 3 Billion in Fraud Settlement. *New York Times*. 2012 Jul 2;10–3.
8. Davido B, Bouchand F, Calin R, Makhoulfi S, Lagrange A, Senard O, Perrone C, Maryvonne Villart J, Salomon A. High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: a prospective study in a tertiary hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(6):490–4.
9. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021–6.

10. Flowers CM, Racoosin J, Kortepeter C. Seizure Activity and Off-Label Use of Tiagabine. *N Engl J Med*. 2006;354(7):773–4.
11. MacLeod RL, Keen D V. Innovations in Practice: “Off-label” clonidine: UK Paediatric and Child and Adolescent Psychiatry prescribing practice for sleep problems. *Child Adolesc Ment Health*. 2013;19(2):147-50.
12. Prince J, Willens T, Biederman J, Spencer T, Wozniak J. Clonidine for Sleep Disturbances Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Chart Review of 62 Cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(5):599–605.
13. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):145–9.
14. Saullo F, Saullo E, Caloiero M. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(5):51.
15. Fukada C, Kohler JC, Boon H, Austin Z, Krahn M. Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists. *Can Pharm J*. 2012;145(6):280–4.
16. Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(1):1–13.
17. Hart D, Mühlbauer B. Unsicherheit in der Pädiatrie durch Off-Label-Use von Arzneimitteln. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2008;102(1):37–43.
18. Raine JM. Off-Label Use of Medicines: Legal Aspects. In: *Contrast Media*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. 17–21.
19. Plate V. The Impact of Off-Label, Compassionate and Unlicensed Use on Health Care Laws in preselected Countries [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2009.

20. Behles C., Blasius H., Nies P., Plate V., Schweim HG., Schweim J. Kurzbericht: Vergleichende Untersuchung des Off-Label-, Unlicensed- und Compassionate-Use in ausgewählten Industriestaaten [Internet]. 2009 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/Publikationen/Kurzberichte/Kurzbericht_Off_Label_Use_110323.pdf
21. DIMDI. MeSH [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.dimdi.de/static/de/klasi/mesh_umls/mesh/index.htm
22. U.S. National Library of Medicine. About Pubmed Health [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/about/>
23. Elsevier. EMBASE biomedical research [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
24. Sozialgerichtsbarkeit Bundesrepublik Deutschland. Impressum. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://sozialgerichtsbarkeit.de/sgb/index.php>
25. Juris - das Rechtsportal. Über juris. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.juris.de/jportal/nav/juris_2015/unternehmen_2/ueber_juris/ueber_juris.jsp
26. Deutsch E, Lippert H-D. Kommentar zum Arzneimittelgesetz. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2010.
27. Francke R, Hart D. Off Label Use- Arzneimittelrechtliche, haftungsrechtliche, berufsrechtliche und sozialrechtliche Folgen. Die Sozialgerichtsbarkeit. 2003;12:653–63.
28. BfArM. Zentralisiertes Verfahren [Internet]. 2013 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsverfahren/zVerf/_node.html
29. Europäische Kommission. Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use. 2013;2:1–49.

30. World Health Organization WHO. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products. 2002. 3–44.
31. Litz A. Off-Label-Use von Arzneimitteln: von der Produkt-zur Dienstleistungssicherheit [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität; 2010.
32. Göben J. Der „Off-Label-Use“ von Fertigarzneimitteln: Offene Fragen an der Schnittstelle von Standard, Humanität und Wirtschaftlichkeitsgebot. In: Ahrens H-J, von Bar C, Taupitz J, Fischer G, Spickhoff A, Hrsg. Medizin und Haftung: Festschrift für Erwin Deutsch zum 80 Geburtstag. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag;2009: 179–96.
33. König C, Müller EM. Haftungsrechtliche Maßstäbe beim “Off-off”-Label-Use trotz Verfügbarkeit eines indikationsspezifisch zugelassenen Arzneimittels. *Medizinrecht*. 2008;26:190–202.
34. Johner C. Zweckbestimmung und bestimmungsgemäßer Gebrauch [Internet]. 2015 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.johner-institut.de/blog/regulatory-affairs/zweckbestimmung/>
35. Bundesärztekammer. Stellungnahme der Bundesärztekammer zu dem Entwurf eines Gesetzes der Bundesregierung für ein Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. 2012.
36. Bundesgerichtshof. Aktenzeichen: VI ZR 194/70.
37. Möller H, Aly A-F. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2012;106(10):709–11.
38. Bücheler R, Meisner C. „Off-label“ Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2002;127:2551–7.
39. Jablonsky H. Richtiges vorgehen außerhalb der Indikation - Die Haftung im Off-Label-Use. *Pädiatrie hautnah*. 2010;22(6):475–9.
40. Broglie M, Dorn A. Off-Label-Use. *A/ZusR*. 2004;16(5):117–21.

41. Meschke A, Ruppel T. Off-label-Use: Aufklärung – Haftung – Abrechnung. *Der Nuklearmediziner*. 2016;39(1):67–70.
42. British National Formulary [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: www.bnf.org
43. NHS Foundation Trust. Guidelines for Unlicensed and Off-Label Use of Medicines. Consultant. 2013.
44. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA*. 2016;176(1):55–63.
45. Benedek B. Vorsicht bei Off-label-Anwendung. *Dtsch Apoth Ztg*. 2016;51:26.
46. European Medicines Agency. Evidence of Harm from Off-Label or Unlicensed Medicines in Children [Internet]. 2004 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf
47. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(3):147–52.
48. Turner S, Nunn J, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999;88(9):965–8.
49. Institut für Sozial- und Gesundheitsrecht. Ruhr-Universität Bochum. Rechtliche und tatsächliche Hintergründe des Nikolaus-Beschlusses [Internet]. [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.nikolaus-beschluss.de/pages/hintergruende>
50. Brucklacher U, Brockmeyer NH, Riedel C. Off-label-Use und G-BA Rechtliche Rahmenbedingungen für Off-label-Use. *Der Hautarzt*. 2013;64(10):736–42.

51. Pressemitteilung des BMG am 18.09.2002. Die Expertengruppen Off-Label - Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs Beschlusses [Internet]. 2002 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/Historie/historie-startseite.html>
52. BfArM. Expertengruppen Off-Label [Internet]. 2016 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/_node.html
53. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Beschluss des G-BA: Verapamil beim Clusterkopfschmerz off-label verordnungsfähig [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.dgn.org/neuronews/2257-beschluss-des-g-ba-verapamil-beim-clusterkopfschmerz-off-label-verordnungsfahig>
54. Grell L, Rieger M. Off-Label-Therapie aus der Perspektive des MDK. Z Rheumatol. 2012;71(2):101–7.
55. Susanne Tiermann. Gesundheitssysteme in Europa - Experimentierfeld zwischen Staat und Markt: Frankreich, Niederlande, Schweiz, Schweden und Großbritannien - Analyse und Vergleich. Schriftenreihe. 2006. Akademische Verlagsgesellschaft AKA.
56. Rhein Hessische Patienteninformation. Das Gesundheitssystem in Großbritannien [Internet]. 2004 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://gesundheitsseiten.de/start.php?nas=l,0350,0200>
57. NHS. The NHS in England [Internet]. 2016 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.nhs.uk/NHSEngland/thenhs/about/Pages/overview.aspx>
58. NHS England. Our 2015/2016 annual report [Internet]. 2016 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/07/nhse-annual-rep-201516.pdf>
59. NICE. About NICE [Internet]. 2016 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.nice.org.uk/aboutnice/about_nice.jsp

60. General Medical Council. Good practice in prescribing and managing medicines and devices [Internet]. 2013 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.gmc-uk.org/Prescribing_guidance.pdf_59055247.pdf
61. NICE. Evidence summaries [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/process/pmg31/chapter/introduction>
62. Royal College of Psychiatrists. Use of licensed medicines for unlicensed applications in psychiatric practice. *Psychiatric Bulletin*. 2007; 31(7).
63. The Consumer Protection Act [Internet]. 1987 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1987/43/pdfs/ukpga_19870043_en.pdf
64. World Health Organization. World Health Organization Assesses the World's Health Systems [Internet]. 2000 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.who.int/whr/2000/media_centre/press_release/en
65. Genin I. Country report : The healthcare market in France [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.pmlive.com/pharma_intelligence/country_report_the_healthcare_market_in_france_420734#1
66. Direction de l'information légale et administrative. Qu'est-ce que la protection universelle maladie (Puma) [Internet]? 2017. [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34308>
67. ameli.fr. Le ticket modérateur [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/reste-charge/ticket-moderateur>
68. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'ANSM, Agence d'Évaluation, d'Expertise et de Décision [Internet]. 2017. [zitiert am 12.09.2017]. URL: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
69. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's New Framework for Regulating Off-Label-Use. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1279–9.

70. Ribera JR, Muñoz RC, Ferrando NA, Sahún NB, Cels AC. Valvular Heart Disease Associated with Benfluorex. *Rev Española Cardiol*. 2003;56(2):215–6.
71. Nainggolan L. Over 1300 Deaths in Mediator Scandal in France. *Medscape*. 2012.
72. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Temporary Recommendation for Use (RTUs) [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://ansm.sante.fr/content/download/45542/590551/version/1/file/RTU-english.pdf>
73. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Temporary Authorisations for Use [Internet]. 2001 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://agence-tst.ansm.sante.fr/html/pdf/5/atu_eng.pdf
74. European Parliament. Directive 2001/83/EC. 2001.
75. American Academy of Pediatrics. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics*. 2014;133(3).
76. Ammon HPT. *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*. 9. Auflage. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2004.
77. Plate V, Nies P, Behles C, Schweim HG. Wohin treibt der Off-Label-Use? *A&R*. 2008;6:261–9.
78. Schroeder-Printzen J, Tadayon A. Die Zulässigkeit des Off-Label-Use nach der Entscheidung des BSG vom 19.03.2002. *SGb*. 2002;664-7.
79. Glaeske G, Dierks C. Off-Label-use Weichenstellung nach dem BSG-Urteil 2002. 2002;56.
80. Hinneburg I. Sichere Arzneitherapie bei Kindern. *Pharm Ztg*. 2011;30.
81. Shirkey H. Editorial comment: therapeutic orphans. *Pediatrics*. 1999;104(3).
82. EMA. The Paediatric Regulation [Internet]. 2007 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/10/WC500004243.pdf

83. European Commission. Better Medicines for Children From Concept to Reality [Internet]. 2013 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013DC0443&from=EN>
84. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79–82.
85. Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Nicolosi A, Sturkenboom M, Neubert A, Wong I. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(11):947–52.
86. Meadows M. Drug research and children. *FDA Consum Mag*. 2003;37(1):12–7.
87. Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-label drug prescribing in a Portuguese Paediatric Emergency Unit. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(1):30-6.
88. Buecheler R, Schwoerer P, Gleiter CH. Off-Label-Verordnungen in der Paediatric. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2003;46(6):467–76.
89. Keller DM. Evidence on pediatric drugs is deficient despite Legislation. *Pediatric Academic Societies, 2012 Annual Meeting*. 2012.
90. Park M. Off-label use and designation of age groupspecific contraindications for pharmacotherapy in children in Korea. *Transl Clin Pharmacol*. 2014;22(2):58–63.
91. Schreiner MS. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(12):949–61.
92. Horen B. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(6):665–70.
93. Turner S, Longworth A, Nunn a J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998;316(7128):343–5.

94. Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Fam Hosp. SEFH*; 2012;36(4):180–6.
95. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and Off-Label Use of Drugs in a Children's Hospital. *Pediatrics*. 2001;5:1089–93.
96. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta E. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(5):397–402.
97. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164(9):552–8.
98. O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 2002;110(5).
99. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2):142–5.
100. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Off-label and unlicensed drug use : Results from a pilot study in a paediatric intensive care unit. *An Pediatr*. 2016;1–9.
101. Knopf H, Wolf I-K, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health*. *BMC Public Health*; 2013;13(1):631.
102. Hsien L, Breddemann A, Frobel A-K, Heusch A, Schmidt KG, Läer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci*. 2008;30(5):497–502.
103. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Mörike K, Schwoerer P, Gleiter CH. „Off-label“ Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:2551–7.

104. Fachinformation Imodium® [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://de.oddb.org/de/drugs/fachinfo/uid/82901>
105. Rechtssache T-52/09 Nycomed Danmark ApS vs EMA.
106. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):245–7.
107. Haslund-Krog S, Mathiasen R, Christensen HR, Holst H. The impact of legislation on drug substances used off-label in paediatric wards-a nationwide study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(4):445-52.
108. Summary of Product Characteristics - Buccolam 2,5 mg oromucosal solution. [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25538/SPC/BUCCOLAM+10+mg+oromucosal+solution/>
109. Roucoules V, Billaroch J. Pierre Fabre obtains European Commission Marketing Authorization for Hemangirol® [Internet]. 2014 [zitiert am 12.09.2017]. URL: http://www.pierre-fabre.com/sites/default/files/files/document/file/pr_ema_hemangirol_5th2014_en.pdf
110. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschlusses des G-BA über eine Änderung im Kapitel 5 der Verfahrensordnung. *BAnz.* 2012;32:761
111. FDA. Specific Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drugs; Revision of “Pediatric Use” Subsection in the Labeling; Final Rule [Internet]. 1994 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3778b1_Tab6_7-21CFR%20Part%20201.pdf
112. FDA. Regulations Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biological Products in Pediatric Patients. Final Rule. 1998 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/120298c.txt>

113. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. JAMA. 2003;290(7):905–11.
114. US Congress. Best Pharmaceuticals for Children Act. 2002.
115. US Congress. Pediatric Research Equity Act. 2003.
116. Thaul S. FDA's Authority to Ensure That Drugs Prescribed to Children Are Safe and Effective. CRS Report. 2012. RL 33986.
117. Janning M. Sicherheit durch Tests mit Kindern. Pharm Ztg. 2011;39.
118. Press releases Media GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline reaches agreement in principle to resolve multiple investigations with US Government [Internet]. 2011 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/2011/glaxosmithkline-reaches-agreement-in-principle-to-resolve-multiple-investigations-with-us-government/>
119. US Department of Justice. GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \$3 Billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.justice.gov/opa/pr/2012/July/12-civ-842.html>
120. US Department of Justice. Boehringer Ingelheim to Pay \$95 Million to Resolve False Claims Act Allegations [Internet]. 2012 [zitiert am 12.09.2017]. URL: <http://www.justice.gov/opa/pr/2012/October/12-civ-1291.html>
121. Kuyuncu A. Der Off-Label-Use von Arzneimitteln – kompaktes Rechtsupdate [Internet]. 2013 [zitiert am 12.09.2017]. URL: https://www.mayerbrown.com/files/Publication/6f748440-8d35-42ad-855d-f2ee1ef2077f/Presentation/PublicationAttachment/ef1ed92f-d323-4e9a-9b49-f3a9b0093268/Regulatory%20Affairs_jan2013.pdf
122. United States Court of Appeals. United States of America v. Alfred Caronia, Docket No. 09-5006-cr. 2012.

123. FDA. Xyrem - Medication guide [Internet]. 2017 [zitiert am 12.09.2017].
URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021196s027lbl.pdf
124. Mayer HO. Interview und schriftliche Befragung: Entwicklung, Durchführung und Auswertung. Oldenbourg Wissenschaftsverlag; 2008.