

# Stellungnahme zum Off-Label Use von Medikamenten in der Palliativmedizin

In der Palliativmedizin werden viele Arzneimittel außerhalb der Zulassung, also off-label eingesetzt. Dies geschieht in der Regel aufgrund des Mangels an zugelassenen Therapien.

Laut dem gemeinsamen Bundesausschuss wird unter "Off-Label-Use" der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden, insbesondere bei der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen). Die Angaben darüber, welche und in welcher Art und Weise Krankheiten mit einem Arzneimittel entsprechend der Zulassung behandelt werden, findet sich unter anderem in der Gebrauchsinformation (daher der Begriff „Label“, zu Deutsch: "Etikett" oder "Kennzeichnung"). Die Anwendung von in Deutschland (noch) nicht zugelassenen Arzneimitteln wird von dem Begriff „Off-Label-Use“ nicht umfasst [1].

Zu beachten ist, dass die Zulassung sich nicht nur auf die Indikation beschränkt sondern u.a. auch den Applikationsweg, die Dosierung und die Behandlungsdauer mit einschließt. So ist beispielsweise die subkutane Applikation bei vielen Arzneimitteln als Off-Label Use einzustufen, da die Zulassung oftmals nur eine intravenöse und intramuskuläre Gabe umfasst.

Die Konsequenzen von Off-Label Use können weitreichend sein. Zum einen kann ein Medikament grundsätzlich nur dann zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet werden, wenn es zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt wird, für die ein Hersteller die arzneimittelrechtliche Zulassung bei den zuständigen Behörden erwirkt hat [1]. Zum anderen ist das Pharmazeutische Unternehmen nur bei „bestimmungsgemäßen“ Gebrauch für auftretende Schäden haftbar (§ 84 Arzneimittelgesetz).

Urteile von Bundesverfassungsgericht und Bundessozialgericht aus den Jahren 2005 und 2006 (1 BvR 347/98 und B 1 KR 7/05) benennen folgende Anforderungen an den Off-Label Use die für einen Leistungsanspruch des gesetzlichen Krankenversicherten erfüllt werden müssen (nach [2]):

## **1. Vorliegen einer lebensbedrohlichen Erkrankung**

Es liegt eine lebensbedrohliche Erkrankung vor. Dabei genügt nicht die abstrakte Lebensbedrohlichkeit der Krankheit; vielmehr muss das konkrete Krankheitsbild bei dem Patienten einen lebensbedrohlichen Zustand erreicht haben.

## **2. Fehlen von evidenzbasierten Behandlungsalternativen**

Im konkreten Einzelfall dürfen keine Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. Dabei kommt es nicht auf abstrakt bestehende Therapiealternativen an, sondern auf die Behandlungsmöglichkeiten im Einzelfall, z.B. wenn die Standardtherapie wegen Nebenwirkungen ausscheidet, so dass therapeutische Alternativen fehlen.

## **3. Sonstige Kriterien für GKV-Leistungspflicht sind zu erfüllen**

Abgesehen von der fehlenden Arzneimittelzulassung müssen alle weiteren allgemeinen Voraussetzungen für eine Leistungspflicht der GKV erfüllt sein – also zum Beispiel kein Leistungsausschluss wegen Lifestyle (s. Arzneimittel-Richtlinie Anlage II:

Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V), fehlender Verschreibungspflicht oder aber Verordnung im Rahmen einer Studie.

#### **4. Arzneimittelrecht ist einzuhalten**

Es darf kein Verstoß gegen das Arzneimittelrecht vorliegen. Bei Verordnungen eines in Deutschland nicht zugelassenen Arzneimittels muss mithin der Importweg nach § 73 Abs. 3 AMG genau eingehalten werden. Auch darf die Zulassung nicht von den deutschen oder europäischen Zulassungsbehörden ausdrücklich versagt worden sein, weil eine solche negative Zulassungsentscheidung feststellt, dass die Leistungsvoraussetzungen nicht erfüllt sind.

#### **5. Nutzen-Risiko-Analyse muss positiv ausfallen**

Die Nutzen-Risiko-Analyse muss positiv ausfallen. Anders als in der Off-Label-Entscheidung des BSG vom 19. März 2002 muss allerdings weder bereits eine Phase III-Studie vorliegen noch ein publikationsgestützter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Therapie bestehen. Vielmehr ist in Umsetzung der Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts ein deutlich geringerer Wahrscheinlichkeitsmaßstab für den Erfolg der Behandlung ausreichend, der in Relation zur Schwere der Erkrankung zu bestimmen ist: Je schwerwiegender die Erkrankung und je „hoffnungsloser“ die Situation, desto geringere Anforderungen sind an einen möglichen Behandlungserfolg zu stellen.

#### **6. Ausreichende Qualifikation des Arztes**

Die patientenindividuelle Analyse von Chancen und Risiken muss von einem hinreichend qualifizierten Arzt durchgeführt werden, der auch für eine hinreichende Dokumentation und die Vornahme von Kontrollen und gebotenen Sicherheitsvorkehrungen sorgt.

#### **7. Recht des Patienten auf ausreichende ärztliche Information**

Dem Schutz des Patienten und seinem Selbstbestimmungsrecht ist durch ausreichende ärztliche Information Rechnung zu tragen.

### ***Vorgehen in der Praxis***

Aufgrund der Vielzahl an Medikamenten, die off-label eingesetzt werden, als auch des Zustandes des Patienten, ist es oftmals weder möglich noch sinnvoll, ausführlich über den Off-Label Use jedes einzelnen Medikaments aufzuklären und sich eine Einverständniserklärung des Patienten zu holen. Trotzdem ist die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten wenn immer möglich anzustreben. Der AK ApothekerInnen empfiehlt daher folgendes Vorgehen:

#### **1. Identifikation betroffener Arzneimittel/-therapien**

In der Praxis herrscht meist Unkenntnis über die Zulassung der häufig eingesetzten Therapien. Es ist empfehlenswert, sich über die Zulassung der häufig eingesetzten Medikamente zu informieren (z.B. Fachinformationen). Dies ist auch wichtig um ggf. anderes medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Missverständnissen zu informieren.

#### **2. Ausschöpfung von Alternativen**

Ist eine in der entsprechenden Indikation zugelassene oder zumindest etabliertere und besser dokumentierte Therapieoption verfügbar, sollte dieser der Vorzug gegeben werden. Stehen derartige Alternativen nicht (mehr) zur Verfügung, muß der Therapieveruch wissenschaftlich plausibel sein und darf erst nach allgemeiner und

individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen..

### 3. **Aktueller medizinischer Wissensstand**

Therapien, deren Anwendung in der medizinischen Fachliteratur (Fachbücher, wissenschaftliche Fachzeitschriften) anerkannt und beschrieben ist, sind beim Fehlen zugelassener Alternativen zu bevorzugen.

Informationen aus dem Internet sollten von vertrauenswürdigen Internetseiten stammen und eine anerkannte Qualitätszertifizierung, wie z.B. den HON-Code (Health on the net, [www.hon.ch](http://www.hon.ch)) besitzen.

### 4. **Dokumentation**

Mit Behandlungsbeginn der behandelnde Arzt den Patienten informieren und dies dokumentieren, dass grundsätzlich nicht zugelassene Therapien zum Einsatz kommen können. Diese Aufklärung sollte situationsbezogen erfolgen und betrifft vor allem Risiken der Therapie, die in die zukünftige Lebensgestaltung des Patienten entscheidend eingreifen könnten [3].

Steht weder ein zugelassenes Arzneimittel noch ein nicht-zugelassenes Arzneimittel mit dokumentierter Wirksamkeit für die Indikation zur Verfügung, sollte der Patient bzw. die Angehörigen auf jeden Fall über die Therapie aufgeklärt und das Einverständnis dokumentiert werden.

### 5. **Publizieren**

Jegliche neuen Erkenntnisse zum Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung sollten publiziert werden, z.B. in der Zeitschrift für Palliativmedizin. Nur so kann eine Basis an wissenschaftlichen Erkenntnissen geschaffen werden, die es uns in Zukunft erlauben soll, die Erstattungsfähigkeit auf ein solideres Fundament zu stellen und Therapieentscheidungen aufgrund optimaler Nutzen-Risiko-Abwägungen zu treffen.

## **Abkürzungen**

AMG Arzneimittelgesetz

SGB V Sozialgesetzbuch V

GKV gesetzliche Krankenversicherung

BSG Bundessozialgericht

1. Gemeinsamer-Bundesausschuss, [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der genehmigten Anwendungsgebiete (Off-label-use). 2009.
2. Nietz and Gerhard, *Mehr Möglichkeiten beim Off-Label-Use durch neues BSG-Urteil*. Abrechnung aktuell (Ärzte), 2006(10/2006).
3. Köbberling, et al., *Rechtssicherheit und Rechtspraxis bei der Risikoaufklärung vor Arzneimittelgabe*. Medizinische Klinik, 2006. **101**(6): p. 516-523.